

Aus der Universitätsklinik für Augenkrankheiten

Frankfurt am Main

Direktor: Prof. Dr. R. Thiele

Experimentelle Untersuchungen
über die Wirkung von Corticosteroiden
auf den Kammerwinkel des Kaninchenauges

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Werner Beck
aus Königszell/Schlesien

Frankfurt am Main 1963

2



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Universitätsklinik für Augenkrankheiten

Frankfurt am Main

Direktor: Prof. Dr. R. Thiel

Experimentelle Untersuchungen
über die Wirkung von Corticosteroiden
auf den Kammerwinkel des Kaninchenauges

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Werner Beck
aus Königszell/Schlesien
Frankfurt am Main 1963

Dekan: Prof. Dr. W. Krücke

Referent: Privatdozent Dr. W.A. Lieb

Koreferent: Prof. Dr. G. Schoop

Tag der mündlichen Prüfung: 7.3.1963



Meinen Eltern

I. Histologie des Trabekelwerkes	
a. Zelluläre Elemente	1
b. Faserelemente	4
c. Grundsubstanz	6
II. Veränderungen des Kammerwinkels im Alter und bei Glaukom	11
III. Die Funktion der Mucopolysaccharide	26
a. Allgemeine Funktion der Mucopolysaccharide	27
b. Mucopolysaccharid-Funktion im Kammerwinkel	29
IV. Steuerungsmechanismen des Bindegewebes Fermente, Vitamine, Hormone	33
V. Nebennierenrindenhormone und Grundsubstanz	36
a. Glucocorticoide	36
b. Mineralocorticoide	42
c. Corticosteroide in der Ophthalmologie	44
VI. Ascorbinsäure	49
a. im Kammerwasser	49
b. Bedeutung für die Mucopolysaccharide	51
c. Beziehungen zur Nebennierenrinde	55
VII. Versuchsanordnung	58
VIII. Versuchsergebnisse	61
IX. Diskussion	65
X. Zusammenfassung	78
XI. Schrifttum	80

I. Histologie des Trabekelwerkes

In neuerer Zeit haben die Kammerwinkelstrukturen erneut das Interesse vieler Forscher wachgerufen, weil man durch eine Vielzahl von Versuchen immer stärker darauf hingewiesen wurde, daß beim Glaucoma chronicum simplex die Erhöhung des Abflußwiderstandes am Beginn der unklaren Ätiologie steht und daß dieser Abflußwiderstand im Trabeculum lokalisiert ist (Ascher 1942, 1944, 1949, Bangerter und Goldmann 1941, Goldmann 1946, 1947 1948, 1949, 1950, 1951, Hobbs 1950, Kinsey und Grant 1942, Kronfeld, Garry und Smith 1942, Linnér, Rickenbach und Werner 1950, Löhlein 1949, Löhlein und Weigelin 1949, Rickenbach und Werner 1949).

Die Zellen des Trabekulums sind mesenchymalen Ursprungs (Starck 1955 und andere) und sind wie die Gefäßendothelien oder wie die Zellen des Lymphoretikulären Systems als mesenchymale Zellen mit besonderer Differenzierung aufzufassen. Sie umkleiden die Trabekel in einschichtig geschlossener Zellage. Die unregelmäßig verlaufenden Zellgrenzen lassen sich histologisch durch Versilberung und elektronenmikroskopisch darstellen (Ashton). Es fehlt also das Kriterium eines Syncytiums.

Das Zytoplasma ist zu einem dünnen Mantel von 0,3 - 2,0 μ Dicke (Garron und Feeney 1959)

ausgezogen und überspannt im Bereich des Trabekulum Corneosclerale die interlamellären Räume in weitem Bogen. Die weit auseinanderliegenden prominenten Kerne sind oval geformt im Gegensatz zu den Nuclei der Corneaendothelzellen (Wolter 1959). Im Trabekulum cribriforme scheinen die Endothelzellen vermehrt.

Ashton, Brini und Smith 1956 hielten die Trabekelendothelien ursprünglich für eine Fortsetzung der Corneaendothelien. Ashton selbst stellt später fest, daß morphologische Unterschiede vorhanden sind. Die Corneaendothelien sind regelmäßig vacuolisiert, die Trabekelendothelien dagegen selten. Auch Wolter 1959 weist auf Unterschiede hin. Die Corneaendothelien haben eine wabenförmige Anordnung, ihre Nuclei eine unregelmäßige Form. Sie lassen sich mit Silbercarbonat dunkler anfärben als die Nuclei der Trabekelendothelien; Diese dagegen sind unregelmäßiger begrenzt. Die Zellmembranen der Corneaendothelien sind nach Garron 1959 deutlicher darstellbar, das Zytoplasma ist dichter und die Mitochondrien sind häufiger. Der Eindruck einer verminderten Mitochondrienzahl der Trabekelzellen kann jedoch auch durch die starke Verdünnung des Plasmas bedingt sein. Nach seiner Ansicht enthalten die Trabekelzellen mehr Mikrovacuolen als das Corneaendothel.

Die Trabekelendothelien besitzen die Fähigkeit der Vitalspeicherung, d.h., sie können Pigment (Pigmentglaukom), Eisen (Siderosis) oder Farbstoffe speichern (Rohen und Unger 1957). Diese Fähigkeit unterscheidet sie nach Ansicht der Autoren von den Endothelzellen der Cornea und Iris.

Kornzweig, Feldstein und Schneider 1958 und Flocks 1956 berichten Gleiches. In bestimmten pathologischen Fällen scheint die Speicherrfähigkeit erhöht zu sein (Siderosis bulbi, glaucoma pigmentosum, entzündliche Reaktionen). Wolter unterscheidet in seinen elektronenmikroskopischen Aufnahmen zwischen Pigment speichernden Endothelzellen, besonders in den tiefer gelegenen Bezirken des Trabekulums, und dicht mit Pigmentgranula beladenen Zellen, die unregelmäßig verteilt im Filterwerk liegen. Auch die Bilder von Lieb 1959 und Stärk 1961 weisen solche Unterschiede auf. Ob es sich dabei um eingeschwemmte Pigmentzellen aus Iris oder Ziliarkörper oder um abgestoßene, voll Pigment gestopfte Zellen aus dem Trabekulum handelt, ist noch ungeklärt. Rohen und Unger 1957 berichten, daß die Endothelzellen in der Lage sind sich zu vermehren, sich abzukugeln und aus dem Zellverband zu lösen. Die Zellvermehrung ist an den gehäuft auftretenden Mitosen erkenntlich, es kommen aber auch Amitosen vor. Diese Autoren vermuten, daß es sich hier um Zellen des retikulo-

endothelialen Systems handelt. Flocks 1956 hält diese Zellen für Fibroblasten. Emmert und Cole 1955 kommen anhand ihrer Untersuchungen über den Bildungsort von Antikörpern zu dem Ergebnis, daß einige Endothelzellen des Kammerwinkels Antigen-Antikörper-Komplexe speichern, d.h., die Fähigkeit der Antikörperbildung besitzen, andere dagegen nicht.

b. Faserelemente

Die Fasern des Trabekelwerkes sind in letzter Zeit verschiedentlich untersucht worden.

Lieb 1959 und Stärk 1961 geben die Stärke eines corneoskleralen Trabekels mit 5-8 μ an. Garron 1959 nimmt dagegen 10 μ an. Den Kern dieser Trabekel bildet ein 0,7 - 1,0 μ breites kollagenes Faserbündel, das eine Periodizität von 600 bis 624 $\text{\AA}$ aufweist. Im Querschnitt zeigt sich dieser Kollagenkern granuliert. Die Periodizität des Kollagenkerns wird wohl häufig geschätzt. Infolgedessen differieren die Befunde verschiedener Autoren. Holmberg 1959 und Garron 1959 weisen darauf hin, daß die von einigen Autoren angegebenen Differenzen von 500 - 700 $\text{\AA}$ nicht durch einen unterschiedlichen Dehnungszustand der Fasern bedingt sind, sondern durch eine wirklich vorhandene Strukturdifferenz, denn die Kollagenbildung unterliegt einer physiologischen Schwankungsbreite.

Als Kollagencharakteristika werden angesehen:

- a) Die Periodizität von 640 Å
- b) Die relativ spezifische Färbbarkeit
- c) Der Hydroxyprolinegehalt
- d) Der elektronenmikroskopische Aspekt.

Unter der Bezeichnung Kollagen kommen aber Substanzvariationen vor, die sich in jeweils einer der genannten Eigenschaften unterscheiden. Untersuchungen dieser Art sind an den Strukturen des Kammerwinkels etwa im Verlaufe des Alterungsprozesses oder der Kammerwinkelveränderungen bei Glaukom unseres Wissens noch nicht durchgeführt worden.

Der zentrale Kern eines Trabekels ist von einer Matrix klarer Substanz von etwa 2 µ Dicke umgeben, in die Granula und wahrscheinlich längsverlaufende Fasern eingelagert sind. Zu entsprechenden Ergebnissen kamen Garron und Feeney 1959. Diese Autoren halten die Strukturen in der Matrix, die sich als feines "fingerabdruckähnliches" Material von einer Periodizität von 1000 Å darstellen, für Präkollagen. Sie sprechen von "kollagenen Mikrofibern", da sie die herkömmlichen Elasticaufbahrungen nicht für spezifisch halten (Astbury 1952). Speakman 1961 beschreibt in der Matrix der uvealen und corneoskleralen Trabekulae Strukturen, die den kollagenen Kern spiralig umwinden. Diese Spiralen setzen sich aus Fibrillen mit einer Periodizität von 1000 Å

zusammen. In lichtmikroskopischen Schnitten stellen sich diese Spiralen als Gramula dar. Garron demonstrierte eine Scheide um den Kollagenkern, die bei einer Dicke von weniger als 0,1 μ eine Periode von 1000 $\text{\AA}$ aufweist. Ebenso beobachtete er die in die Matrix eingelagerten fingerabdruckähnlichen Strukturen von gleicher Periodizität. Er bezeichnet sie als Curly-Kollagen. Ob diese Strukturen mit einer Periode von 1000 $\text{\AA}$ wirklich kollagener Art sind, ist nicht erwiesen.

c. Grunds substanz

Die Grunds substanz wurde im Laufe der letzten 10 Jahre fermentativ, histochemisch und histologisch-anatomisch auch in der Vorderkammer des Auges nachgewiesen und untersucht. Sie liegt einerseits innerhalb der Trabekellamellen, andererseits in den von Kammerwasser durchströmten Lamellenzwischenräumen. Unter der Basalmembran der Trabekelendothelien liegt die Matrix, deren Natur lange Zeit unklar war. Salzmann 1912 hatte ursprünglich angenommen, daß diese "Glashaut" eine Fortsetzung der Descemetischen Membran sei.

Ashton, Brini und Smith 1956 und Brini 1956, 1957 stellten jedoch fest, daß sich die Descemetische Membran mit der Perjodsäure-Schiff-Färbung intensiv rot färbt, während sich die Matrix so nur schwach rosa darstellen läßt.

Man verglich sie eine Zeit lang mit der schon von Salzmann 1912 beschriebenen Glashaut der Trabekel. Garron ist der Ansicht, daß die Glashaut Salzmanns nicht mit der Matrix identisch ist, sondern daß es sich bei der Beobachtung Salzmanns um die später entdeckte Basalmembran handelt. Bei schrägen Trabekelschnitten kann die Basalmembran durchaus an Dicke beträchtlich zunehmen. Zudem ist sie optisch dichter als die darunterliegende Matrix. Ashton glaubt, daß die Glasmembran mit der "hyalin layer" der "Descemet like layer", also mit der Matrix identisch ist. Wahrscheinlich ist die Glasmembran eine Verbindung sowohl der Matrix wie der Basalmembran. Sicher ist, daß die ursprünglich von Salzmann angenommene Verbindung zwischen Matrix und Descemet falsch ist. In der Peripherie der Cornea werden Hassal-Henlesche Körperchen gesehen, die aus dem schon erwähnten 1000 Å -periodisierten Material aufgebaut zu sein scheinen, während es in der Matrix des Trabekulums diffus verteilt ist. Die Grundsubstanz der Descemet ist optisch wesentlich dichter als die des Trabekulums, so daß die einzige klare Gemeinsamkeit zwischen der Descemetschen Membran und dem Trabekulum die Tatsache zu sein scheint, daß in beiden die unbekannte, "curly collagen" genannte, durch 1000 Å -Periodizität charakterisierte Substanz vorkommt. In der Descemet zwar in einer schon mit dem Lichtmikroskop zu erkennenden Kon-

zentration, im Trabekulum nur elektronenmikroskopisch sichtbar. Auch Graumann und Rohen 1957 finden färbereische Unterschiede.

Zimmermann 1957 wies große Mengen von sauren Mucopolysacchariden in den intertrabekulären Räumen nach. Die höchste Konzentration fand er im Bereich der pore tissue. Er benutzte die kolloidale Eisenfärbung nach Rhine-Abul-Haj und Alcian - blau - Färbung. Nach Behandlung der Schnitte mit Hyaluronidase fielen die Färbungen negativ aus. Bei der kolloidalen Eisenfärbung werden die Zellen weniger gut dargestellt und daher ebensowenig die Beziehung der intratrabekulären Substanzen zu diesen. Der Verfasser hat daher mit der Alcian-blau-Methode die Beziehung der Substanzen zu den Nuclei der Zellen untersucht und fand sie, soweit sie intrazellulär sichtbar wurden, vorwiegend in der Nähe des Nucleus. Besonders dicht liegt dieses Material in den Zellen der pore tissue. Er schließt daraus, daß die Mucopolysaccharide dort am reichlichsten färbbar sind, wo die Zellen am dichtesten liegen, daß ihr Bildungsort in den Zellen liegt. Garron 1959 kann diese Befunde bestätigen. Garron und Mitarbeiter 1958 vermuten aufgrund gewisser Schwierigkeiten bei der elektronenmikroskopischen Darstellung der Trabekel, daß diese Strukturen von einer Hyaluron-

säureschicht bedeckt sind. Es gelang Vrabec 1957 darzustellen, daß die Trabekelendothelien von einer gelatinösen Schicht bedeckt sind, die sich durch Hyaluronidase entfernen läßt und sich damit im wesentlichen als Hyaluronsäure erweist. Schon Virchow hatte 1910 auf eine unbekannte Substanz innerhalb des Trabekelwerkes hingewiesen! Abelsdorff und Wessely haben 1909 ihre Beobachtung mitgeteilt, daß das Kammerwasser der Eule *strix alucuo* schleimig und hoch viscös ist. In der Corneanähe sei die Viscosität am stärksten und bei jungen Vögeln fehle dieses Phänomen. Bárány und Mitarbeiter haben diese Beobachtung 1957 in schönen Versuchen bestätigt und gezeigt, daß der Kreislauf des Kammerwassers unter der hochviscösen Schicht flach über dem Irisblatt vonstatten geht. Es besteht keine scharfe Trennung zwischen viscöser und nicht viscöser Schicht, der Übergang ist kontinuierlich. Da schon Abelsdorff und Wessely gezeigt haben, daß das zweite Kammerwasser nicht viscös ist, äußerten Bárány und Mitarbeiter die Vermutung, daß diese Substanz durch die Corneaendothelzellen gebildet wird. Diese Ansicht wird bestärkt durch die Beobachtung, daß die Viscosität mit zunehmendem Abstand von der Cornea geringer wird und daß die hochpolymere Substanz von Faktoren des Kammerwassers schrittweise depolymerisiert wird. Sie halten für wahr-

scheinlich, daß die Trabekelendothelien mit einer entsprechenden Substanz bedeckt sind und daß dieselbe eine Bedeutung für den Kammerwasserabfluß hat. In der äußeren Zone des Trabekulums, der "pore tissue" oder "pore area", treten die Faserstrukturen ganz zugunsten von Endothelzellen und Grundsubstanz zurück. Einige Autoren konnten bei stärkster elektronenmikroskopischer Vergrößerung in dieser Übergangszone zum Schlemmschen Kanal feinste Filamente ohne Periodizität finden und halten sie für hochpolymere Hyaluronsäuremoleküle (Garron 1959). Wassermann 1956 bestätigt derartige Filamente als normale Bestandteile der amorphen Grundsubstanz. Nach Irvin, Bunish und Rowen 1955 ist das Hyaluronsäuremolekül 0,7-1,0 μ lang und hat ein Molekulargewicht von 4×10^5 bis 10^6 . Auch die Untersuchungen Holmbergs 1959 weisen den Mucopolysacchariden im Niveau der pore tissue eine bedeutende Rolle zu. Anhand elektronenmikroskopischer Aufnahmen kommt er zu folgendem Ergebnis: Die Innenwand des Schlemmschen Kanals besteht aus 2 Endothelschichten, deren eine dem Kanallumen, die andere dem Trabekelwerk zugewandt ist. Sie sind durch einen Zwischenraum getrennt, der häufig von einer homogenen Substanz gefüllt ist. In dem Endothel, das dem Schlemmschen Kanal zugekehrt ist, finden sich große Räume, die, wie sich in Serienschnitten feststellen läßt, sowohl mit dem Schlemm-

sehen Kanal als auch mit dem darunterliegenden Spaltraum kommunizieren. Zum Trabekelwerk hin steht dieser Spalt ebenfalls in offener Verbindung mit den intertrabeculären Spalten. Die homogene Substanz, die in diesen interendothelialen Räumen liegt, ist mit kolloidalen Eisen anfärbbar und mit Hyaluronidase abzubauen. Es handelt sich also um Hyaluronsäure. Die Anfärbung dieser Grundsubstanz bei Perfusion zeigt, daß der Flüssigkeitsstrom den Weg durch die interendothelialen Räume und ihre Öffnungen nach beiden Seiten benutzt. Die Größe der Öffnungen liegt bei 0,5 - 1,5 μ . Nach einstündiger Hyaluronidaseperfusion bildet sich in direkter Nähe des Schlemmschen Kanals noch immer eisenaffines Material, doch ist es inzwischen auch in den Schlemmschen Kanal selbst eingeschwennt worden. Die Eisenpartikel finden sich nie innerhalb einer Zelle. Garron kommt zu ähnlichen Ergebnissen. An Stelle einer Basalmembran beschreibt er eine 5 - 20 μ breite Zone granulären Materials, das in vieler Hinsicht der Trabekelmatrix ähnlich ist, aber kein Kollagen oder Curly-Kollagen enthält. Bei stärkster Vergrößerung stellen sich feinste Filamente dar.

II. Veränderungen des Kammerwinkels bei Biomorphose und Glaukom

Die Vorstellung, daß sich das Trabekulum beim

Alterungsprozeß und beim Glaukom verändert, ist alt. Es ist jedoch weder in Älteren noch in neueren Arbeiten gelungen, Altersveränderungen von pathologischen Veränderungen bei Glaucoma chronicum simplex sicher zu unterscheiden. Histologisch eindeutig definierbare Kennzeichen einer glaukomatösen Kammerwinkelveränderung sind auch heute noch nicht gegeben. Trotzdem ist es Zimmermann möglich gewesen, aus einer Serie ihm unbekannter Kammerwinkelpräparate alle von Glaukomaugen stammenden herauszufinden.

Schon folgende Autoren beschrieben skleratische Veränderungen im Alter und bei Glaukom:

De Vries 1907, Henderson 1910, Verhoeff 1912, Elschnig 1928, Lubarsch 1937, Rones 1938, Barkan 1938, Bangerter und Goldmann 1941, Schwarz 1943, Troncoso 1947, Francois et al. 1948, Stieve 1949, Friedenwald 1952, Wolff 1954 und andere.

Die neueren Arbeiten sollen kurz besprochen werden. Teng und Mitarbeiter untersuchen 1955 als erste eine große Anzahl von Augen in Sagittal- und Frontalschnitten. In dieser Arbeit berichten sie, daß bei 10,4 % der Fälle lokalisierte Degenerationen vorwiegend im Trabekulum cribriforme folgender Art vorhanden sind:

1. Degeneration der Grundsubstanz, ihre Granulierung und Auflösung in der pore tissue.
2. Proliferation der Endothelien vorwiegend in der Nähe des Schlemmschen Kanals, aber auch im Bereich des intrascleralen Plexus.
3. Degeneration der Faserstrukturen in späteren Stadien.

Ein Abflußhindernis ergibt sich für die Autoren auf folgenden Veränderungen: Adhäsionen im Trabekelwerk infolge der Destruktion und Obstruktion der abführenden Gefäße und aus Adhäsionen im Schlemmschen Kanal. Diese Veränderungen sind unter 20 Jahren nicht vorhanden. In nur 3-4% bis zu 40 Jahren, in 11-12% bis zu 90 Jahren.

Ashton, Brini und Smith 1956 haben in ähnlichen Versuchen diese Ergebnisse nicht bestätigen können. Sie finden abnormale Befunde auch bei Patienten unter 20 Jahren, wie Lamellenappositionen und Adhäsionen der Wände des Schlemmschen Kanals. Allerdings schränkt Brini selbst diese Ergebnisse stark ein indem er berichtet, daß die Autoren Schwierigkeiten bei der Alterseinteilung hatten, da das Untersuchungsmaterial aus einer Sammlung pathologischer Augen stammt. Zum Beispiel weist er auf die Zeitlücke zwischen den Retinoblastom-Augen und solchen mit Chorioidaltumoren hin, die im allgemeinen 20 bis 30 Jahre beträgt. Auch der

Einwand Ashtons, es könne sich bei den Beobachtungen um post mortale Veränderungen handeln, ist nicht berechtigt, da sogar Ashton selbst bei Augen, die er acht Tage lang im Kühlschrank aufbewahrt hatte, ein normales Trabekulum fand, zudem sind Proliferation und Verwachsungen Zeichen eines reaktiven Geschehens, die im toten Auge wohl schwerlich ablaufen können. Einschränkend muß zu allen derartigen Untersuchungen gesagt werden, daß die Augen, deren Kammerwinkel als normal bezeichnet und untersucht werden, häufig wegen Tumoren enucleiert worden sind. Ob die hierbei gemachte Voraussetzung, daß das Abflußsystem zum Beispiel durch das maligne Melanom oder anderen Tumoren unbeeinflusst bleibt, zutrifft, muß vorläufig dahingestellt bleiben. Becker glaubt an spezifisch pathologische Veränderungen bei malignen Melanomen. Auch Wolter berichtet von früher und ausgedehnter Trabekelsklerose, Granulierung des Kollagens, starker Pigmentierung und oedematös veränderten Zellen bei Retinoblastom.

Die gonioskopischen Befunde sind im Hinblick auf Aussagen über die Sklerosierung des Trabekulums nur mit Vorsicht zu verwerten, da die Gonioskopie derartige Veränderungen nur dann feststellen kann, wenn sie schon extrem ausgeprägt sind, aber wohl schwerlich in den für uns interessanten Fällen

beginnender sklerotischer Veränderungen im Bereich der pore tissue. Sugar 1940, Busacca 1945, Kronfeld 1948, Francois 1948, v. Piant 1949, Hobbs 1950 und andere betonen die Variabilität des Trabekelsystems im obengenannten Sinn, lehnen jedoch ein Erkennen der Sklerose durch Gonioskopien ab.

Theobald und Kirk 1956 fanden bei ihren Untersuchungen an glaucomatösen Augen Verdickungen und Sklerosierungen des Trabekelbalkens, der Sammelkanälchen und eine Verengung des Schlemmischen Kanals. Die pore tissue war schwammartig aufgetrieben und enthielt starke Pigmentablagerungen.

Teng, Katzin und Chi 1957 finden anhand umfangreichen Materials bei Glaukom degenerative Veränderungen im Trabekulum. Sie glauben, daß der Degenerationsprozeß an der Innenwand des Schlemmischen Kanals beginnt und sich von hier sowohl auf die Sammelkanälchen und zum skleralen Gefäßplexus hin als auch auf das Trabekelgeflecht ausdehnen kann. Es kommt zu Destruktionen der kollagenen Fasern wie Granulierung und Auflösung bis zum vollständigen Verschwinden derselben. Die als elastische Fasern angesprochenen Strukturen sollen widerstandsfähiger sein. Durch die in einer zweiten Phase einsetzende Endothelproliferation kommt es im Trabekelsystem und in den abführenden

Gefäßen zu Adhäsionen und Obliterationen. In dem pathologischen Ablauf sehen die Autoren also zwei Phasen: Eine "degenerative", deren Ursache nicht bekannt ist, und eine "reaktiv-proliferative".

Im Bereich des skleralen Gefäßplexus werden die Folgen weniger dramatisch sein als im Kammerwinkel, da genügend Anastomosen vorhanden sind. Im frühen Stadium der proliferativen Phase sind die Endothelien stark oedematös verändert und das Gewebe scheint besonders hydrophil zu sein. Später ist das destruierte Gewebe wieder von Endothelien bedeckt. Die Hydratation des Gewebes läßt nach und ein verdichteter Gewebsbezirk bleibt zurück. Obwohl an einigen Stellen Zeichen einer Rekanalisierung vorhanden sind, existiert nirgends ein sicheres Zeichen einer wiederhergestellten Funktion. Die Autoren glauben, daß die Degeneration bei den Endothelien beginnt, die im Alter weniger widerstandsfähig sind und daß nach Zugrundegehen derselben die Zwischensubstanz (Matrix) durch das Kammerwasser angegriffen wird. Dieser Gedanke wird durch die Beobachtung gestützt, daß die Matrix ihre charakteristische Anfärbbarkeit verliert und es zu einer Fragmentation der kollagenen Faserstrukturen kommt. Die Autoren berichten von einer großen Variabilität der Matrix. Sie glauben an eine physiologische Verdickung derselben im Alter

von 50 bis 60 Jahren und finden in glaukomatösen Augen eine starke Vermehrung der Mucopolysaccharide. Bohen und Unger 1960 bestätigen diese Beobachtungen an zahlreichen lebensfrisch fixierten Elliottrepanaten, bei denen sie bei 80% der primärchronischen Glaukomfälle die Veränderungen am Filterwerk beobachten, die Teng, Paton und Katzin beschreiben. Sie werfen 1959 die Frage auf, ob die "Substanzaufgaben der Trabekellamellen" nicht als ein "wesentliches Substrat pathologischer Reaktionen im Bereich der Kammerbucht" anzusehen sind und bezeichnen die Kanallinnenwand sowie das glykoproteidhaltige Lamellensystem des Filterwerkes als die funktionell wahrscheinlich wichtigsten Elemente des Abflußsystems der Kammerbucht. In allen Glaukomaugen sehen sie gelegentlich auffallend stark verdickte Trabekellamellen, deren Schneidbarkeit herabgesetzt und deren "flächenhaft abgelöste Membranen stellenweise sogar brüchig geworden wären". Sie schließen daraus auf eine qualitative Veränderung der Kammerbuchtgewebe. In unserem Zusammenhang ist weiterhin interessant, daß sie bei absolutem Glaukom auch Basalmembranverdickungen der subendothelialen Corneamembran finden, während die Descemet'sche Schicht unverändert bleibt (siehe Diskussion, Reaktionen der mesenchymalen Strukturen auf den erhöhten intra-

ocularen Druck).

Kornzweig 1959 fand bei langdauerndem Glaukom seine Ansicht nach charakteristische Veränderungen im Trabekulum und im Schlemmschen Kanal. Er spricht von Sklerosierung und Verdickung der Trabekulae, Verfilzung der Lamellen und einer so bedingten Verengung und Obliteration der intertrabekulären Räume. Ebenso beobachtet er eine mit diesen Veränderungen gekoppelte stellenweise Verengung und sogar Occlusion des Schlemmschen Kanals. In einigen Schnitten sieht auch er wie Teng, Paton und Katzin in der Nähe des Schlemmschen Kanals "degenerative" Zonen. Die Pigmentation des Trabekulums ist häufig, jedoch lehnt er es ab, darin einen Faktor der Glaukomätiologie zu sehen, da er viele Augen alter Patienten gesehen hat, die ähnliche und noch stärkere Pigmentation aufwiesen, ohne daß ein Glaukom vorhanden war. Die Veränderungen der Cornea und Iris scheinen seinen Untersuchungen nach später einzusetzen, da er sie nur im Stadium des absoluten Glaukoms gefunden hat. Er benutzte zu diesen Untersuchungen drei Augenpaare, die er sechs bis zehn Stunden post mortem enucleiert hat.

Becker 1959 führte seine Untersuchungen an Augen von Patienten durch, die klinisch über längere Zeit kontrolliert werden konnten. Er versuchte, eine Beziehung zwischen dem klinischen Bild und

den histologischen Befund des Kammerwinkels zu finden. Als Kontrolle diente eine große Anzahl von Augen ohne Glaukombefund.

Er teilte die beobachteten Veränderungen in drei Gruppen ein:

0 keine Veränderung

I minimale Veränderung

II mäßige Veränderung

III starke Veränderung

Normale Augen: 31

Grad der Veränderung	Autopsie Augen 1-5 Tage	Chirurgische Präparate	Gesamtzahl
0	14	4	18
I	9	2	11
II	2	0	2
III	0	0	0
Gesamtzahl	25	6	31

Glaucoma chronicum simplex: 11

Grad der Veränderung	Autopsie 2 - 5 h	Autopsie 1-2 Tage	Chirurg. Präparate	Gesamtzahl
0	0	0	0	0
I	0	1	1	2
II	3	4	0	7
III	0	1	1	2
Gesamtzahl	3	6	2	11

Auffällig an dieser Gegenüberstellung ist, daß in der Gruppe der nicht glaucomatösen Augen keine starken Veränderungen vorkommen, während bei den glaucomatösen Augen in allen Fällen Veränderungen vorliegen. In neun Fällen hat er eine Korrelation zwischen Abflußleichtigkeit und schaumiger Degeneration beschrieben ("foamy degeneration"). Ashton, Becker, Zimmerman und andere verstehen unter diesem Begriff der schaumigen Degeneration einen histologisch nicht ganz exakt zu fassenden degenerativen Prozeß, der fast ausschließlich in glaucomatösen Augen zu finden ist. Er ist charakterisiert durch Zellvacuolisierung und Zellschwellung, verbunden mit Veränderungen im angrenzenden Trabekulum. Er ist vorwiegend in der pore tissue lokalisiert. Auch dieser Prozeß ist aber offenbar nicht pathognomonisch für Glaukom. Ashton findet die schaumige Degeneration auch in Augen, die ein malignes Melanom haben, lehnt aber aufgrund der Untersuchungen Beckers und Kornzweigs ihre Bedeutung in der Glaukomätiologie nicht ab. Die Entstehung der schaumigen Degeneration bei Melanom schreibt er den bei dieser Erkrankung entstehenden Nekrotoxinen zu. Interessant ist, daß die schaumige Degeneration auch in diesem Falle eine Erhöhung des Abflußwiderstandes bedingt. Becker hat bei Melanomaugen häufig flachere Tonographiekurven erhalten als bei normalen. Er schätzt, daß

30 bis 40% aller Melanomaugen abnormale Tonographiekurven zeigen.

In den neun von Becker beschriebenen Glaukomfällen war die Korrelation zwischen Outflow facility und schaumiger Degeneration wie folgt:

Gesamtzahl	Facility of Outflow	Foamy Degeneration
2	0,15 0,13	I
5	0,11 (Durchschnitt)	II
2	0,05 0,04	III

Die Einteilung in Degenerationsgrade und die Tonographie wurde unabhängig voneinander durchgeführt. Eine Altersabhängigkeit der Veränderungen bestand nicht.

In 11 Fällen wurde eine Beziehung von schaumiger Degeneration und Alcian-blau-Reaktion der Mucopolysaccharide aufgestellt:

Gesamtzahl	Degeneration	Mucopolysaccharid- Färbung positiv
2	I	2 Fälle
7	II	4 Fälle
2	III	--

Von den Kontrollaugen der Tabelle I zeigten von 31 Augen 5 eine Mucopolysaccharid-positive Reaktion (Alcian blau), von den durch Glaukom

veränderten Augen der Tabelle II von 11 Fällen 6.

Bei Glaukom scheint nach diesen Untersuchungen die Mucopolysaccharid-Produktion erhöht zu sein und in Fällen schwerster Zellschädigung eingestellt zu werden. Die insbesondere von Wolter 1960 beschriebenen Veränderungen nervöser Strukturen im Kammerwinkel werden hier nicht ausführlich dargestellt.

Wolter 1960 berichtet, daß die Trabekel beim Kind sehr zart sind und sich während des Alters verdicken. Ebenso Rohen und Unger 1959. Die Veränderungen entwickeln sich zuerst in der Tiefe des Trabekulums. Bei Glaukom beobachtet Wolter ähnlich wie Kornzweig 1959 Anschwellen und Proliferation der Trabekelendothelien, Pigmentablagerung in und um die Trabekelendothelien, sklerotische Veränderung der Trabekulae. Verdickung der Matrix und in einzelnen Fällen Granulierung des Kollagenkerns sowie chronisch degenerative und reaktive Veränderungen der nervösen Strukturen. Er hält lediglich die Veränderung der Trabekelendothelien wie Proliferation und oedematöse Entartung sowie die degenerativen und reaktiven Veränderungen der nervösen Strukturen für glaukomspezifisch. Die Proliferation steht nach seiner Ansicht der normalen Altersveränderung schon allein deshalb entgegen, weil

der Alterungsprozeß im Organismus im allgemeinen durch einen Zellschwund charakterisiert ist. Er stellt weiterhin eine mit der Sklerose parallel verlaufende hyaline Entartung der an das Trabekel grenzenden Bezirke fest.

Flocks 1959 findet bei seinen Untersuchungen der Faktoren, die den organisch fixierten erhöhten Abflußwiderstand beim Glaukom bedingen, folgende Veränderungen. (Der Abflußwiderstand ist deshalb organisch fixiert, weil er, wie Becker, Constant, Francois, Rabey und Neetens, Grant und Trotter, durch Perfusionsversuche gezeigt haben, nach Enucleation des Auges unverändert bleibt).

1. Verengung und stellenweise Obliteration des Schlemmschen Kanals
2. Verdickung und Gewebsdestruktion, häufig auch Zellvermehrung im Trabekulum cribriforme
3. In Fällen von Fibrose ist die Kernzahl im Trabekulum verringert
4. Die interlamellären Räume sind verengt
5. Revascularisation des obliterierten Schlemmschen Kanals
6. Verdickung der uvealen und corneoskleralen Trabekel mit Verdickung auch des Kollagenkerns
7. Hyalinisation des gesamten Trabekulums, besonders der pore tissue
8. Verstärkte Pigmentierung mit einer charakteristischen Pigmentverteilung.

Einige der Veränderungen werden auch in normalen Augen gefunden, nicht aber die schweren wie Vascularisation, Fibrose und Hyalinisierung, die zu totalem Verlust der normalen Architektur führen.

Diese letztgenannten Veränderungen hält der Autor für charakteristisch für das Primär-glaukom. In der Beurteilung der normalen Altersveränderungen kann er die Ansichten von Theobald und Kirk 1956 bestätigen.

Die Literatur läßt trotz ihres Umfanges bisher eine eindeutige Differenzierung zwischen physiologischen und pathologischen Veränderungen des Kammerwinkels nicht zu. Anhand der mitgeteilten Beobachtungen könnte man annehmen, daß die beim Glaukom vorhandenen pathologischen Veränderungen den Altersveränderungen zunächst weitgehend ähnlich sind, sich aber später offenbar davon unterscheiden.

Wir halten es für wichtig, die Veränderungen des Kammerwinkels bei Glaukom zu trennen:

- a) in solche, die primär ablaufen. Sie beeinflussen die Abflußbarriere und bedingen die Druckschwankungen, welche klinisch als erste Zeichen eines beginnenden Glaucoma chronicum simplex gewertet werden. Diese Veränderungen lassen sich histologisch mit den bisherigen Methoden wohl kaum nachweisen. Da sie Druck s c h w a n k u n g e n entsprechen, sind sie wohl bis zu einem gewissen Grade reversibel. Wie wir in der Diskussion zeigen werden, liegt dieser Störung mit großer Wahrscheinlichkeit eine

Störung des Mucopolysaccharidstoffwechsels zugrunde.

- b) Wenn dieser Stoffwechsel so gestört ist, daß höhere intraoculare Druckschwankungen resultieren, erscheint als Stimulus für die gesamten bindegewebigen Strukturen des Kammerwinkels ein neuer Faktor: Erhöhter hydrostatischer Druck. Durch den erhöhten Druck wird eine neue Phase in dem Prozeß der Kammerwinkelveränderungen eingeleitet, die notwendigerweise zum Glaukom führen muß. Die bisher histologisch, histochemisch und elektronenmikroskopisch gefundenen Veränderungen gehören wahrscheinlich dieser zweiten, durch den erhöhten intraocularen Druck gekennzeichneten Phase an.

Wir werden in der Diskussion ausführlich auf die Bedeutung dieser beiden verschiedenen Entwicklungsstadien des Glaukoms eingehen.

Die Literatur läßt trotz ihres Umfanges eine eindeutige Differenzierung zwischen physiologischen und pathologischen Veränderungen des Kammerwinkels nicht zu. Anhand der mitgeteilten Beobachtungen muß man annehmen, daß die beim Glaukom vorliegenden pathologischen Veränderungen mit den bisherigen Methoden nicht sichtbar gemacht werden können. Wie wir unten zeigen werden, berechtigt

dieses Fazit in keiner Weise dazu, den Kammerwinkel als Sitz pathologischer Reaktionen bei Glaukom abzulehnen. Verschiedene Perfusionsversuche mit Hyaluronidase haben gezeigt, daß die Funktion der Grundsubstanz, die im Kammerwinkel vorwiegend aus Hyaluronsäure besteht, von entscheidender Bedeutung für die Abflußbarriere ist. Die Erforschung der Grundsubstanz ist bisher noch nicht soweit entwickelt, daß man brauchbare Methoden entnehmen könnte, um eventuelle Stoffwechselstörungen der Mucopolysaccharid-Synthese im Kammerwinkel bei Glaukom nachzuweisen. Wir sind daher gezwungen, die Bedeutung der Mucopolysaccharide für die Funktion der Abflußbarriere zu erschließen aus der Aufgabe der Mucopolysaccharide im gesamten Organismus. Diese sei im Folgenden kurz dargestellt:

III. Die Funktion der Mucopolysaccharide

Es ist bekannt, daß der Austausch sämtlicher Stoffwechselprodukte zwischen Parenchym und Kreislauf durch die interstitielle Grundsubstanz läuft. Die Art, Menge und Qualität der in ihr befindlichen Mucopolysaccharide entscheiden über die "Durchflutung" der Gewebe (Diffusibilität"; Duran-Reynals 1942, Meyer 1947 und andere. Das wird besonders deutlich bei den bradytrophen Geweben, bei den pathologischen Veränderungen der Grund-

substanz und bei Altersveränderungen (Linzbach 1943). Die Faktoren, die die Diffusibilität der Grundsubstanz erhöhen, bezeichnet man als spreading-Faktoren. Der spreading effect ist also an die Grundsubstanz gebunden und an die bindegewebigen Membranen, welche die Grundsubstanz in erhöhtem Maße enthalten und hat nichts zu tun mit einer allgemeinen Permeabilitätssteigerung der Gefäßwände. Hyaluronidase, Corticoide und Ascorbinsäure wirken im Sinne des reinen "spreading effects". Das Substrat ihrer Wirkung ist die Grundsubstanz, d.h. im Kammerwinkel die Hyaluronsäure. Während die Hyaluronidase die Hyaluronsäure einfach nur depolymerisiert, sind die Corticoide und die Ascorbinsäure in einer im einzelnen noch nicht geklärten Weise an der Synthese und dem Polymerisationsgrad der Mucopolysaccharidsäuren beteiligt (siehe oben).

a. Allgemeine Funktion

1. Die Mucopolysaccharide besitzen aufgrund ihrer starken Quellbarkeit eine mechanische Funktion. Ihre Viscosität verleiht ihnen die Fähigkeit eines idealen Füllstoffes zwischen Zelle und faserigen Bestandteilen.
2. Eine weitere wichtige Eigenschaft ist die Wasserspeicherung. Die Hydratation des Gewebes ist direkt abhängig von Gehalt und Polymerisationsgrad der Hyaluronsäure (Day 1948, Kulonen 1952,

Boas und Foley 1954, Pesaler 1957).

3. Die Fähigkeit der Mucopolysaccharide als Ionenaustauscher zu wirken, steht im Dienste selektiver Stoffwechselvorgänge. Z.B. wird auf diese Weise das Ca. bei der Ossifikation lokal angelagert (Ljiljén 1948, Bélanger 1955, Kent et al. 1956).
4. Die polaren Gruppen dieser Makroanionen ermöglichen den Aufbau von Membranpotentialen. Bei der Depolymerisation erlischt sowohl dieses Membranpotential als auch die Ionenselektivität. Auf diesem Wege wird im Epineurium die Akkommodationskonstante des Nervens beeinflusst (Luttreau 1954).
5. Da die Hyaluronsäure für die Viscosität der Endolympe eine große Rolle spielt, wirken sich pathologische Veränderungen derselben in einer Innenohrschwerhörigkeit aus.
6. Wie oben erwähnt, ist die Hyaluronsäure als spreading Substanz nach ihrer Art, Menge und Qualität für den Diffusionsvorgang innerhalb des extrazellulären Raumes verantwortlich. Sie ist nicht nur auf diese Weise, sondern auch im Sinne einer "Prägung" an der Fibrillogenese beteiligt (Randall, Fraser, Jackson, Martin, North 1952, Randall 1954).

7. Der Aufbau der Hyaluronsäure ist noch nicht ganz geklärt. Mit großer Wahrscheinlichkeit kommen Glucuronsäure und Hexosamin als Vorläufer der zunächst monomeren Grundbausteine infrage. Wichtig ist in diesem Zusammenhang, daß als Vorstufe der Glucuronsäure anscheinend das ganze Glucosemolekül aus dem Zuckerstoffwechsel übernommen und eingebaut wird (Dorfmann 1955. Siehe auch Topper und Lipton 1952, Roseman, Moser, Abeler, Ludowieg und Dorfmann 1952).

8. Nach der heute gültigen Ansicht werden Mucopolysaccharide von Fibrozyten gebildet (siehe oben) (Ludwig und Boas 1950, Klemperer 1950, Bunting und White 1950, Flaschenträger und Lehnartz 1956, Wassermann 1956, Meyer, Grossfield, Gochman und Linker 1957, Berenson, Lumpkin et Ship 1958).

Da die Konzentration der Hyaluronsäure im Trabekelwerk besonders hoch ist, ist anzunehmen, daß sie dort analog zu dem eben Gesagten folgende Funktionen erfüllt:

b. Mucopolysaccharidfunktion im Kammerwinkel

1. Bei den im Rahmen der Akkommodation auftretenden Raumverschiebungen innerhalb des Trabeku-

lums ist nur eine so beschaffene Substanz in der Lage, Form und Stabilität des Kammerwinkels aufrecht zu erhalten (Jensen, Koefoed, Vilstrup und Vilstrup 1955).

2. Eine pathologische Veränderung der Hyaluronsäure bedingt ein verändertes Wasserbindungsvermögen. Es ist anzunehmen, daß der Wassertrinkversuch bei Glaukom deshalb positiv wird, da bei einer quantitativen oder qualitativen Veränderung der Hyaluronsäure das veränderte Wasserbindungsvermögen die Funktion der Abflußbarriere beeinträchtigt.
3. Es ist klar, daß eine Störung dieser Funktion als Ionenaustauscher im Kammerwinkel zu einer lokalen Anreicherung von Schlackenstoffen führen muß.
4. Eine pathologische Veränderung der Mucopolysaccharide hat auch ihre Auswirkung auf die Funktion nervaler Strukturen im Kammerwinkel. Da die Mucopolysaccharide für die Trophik des Nerven von Bedeutung sind, muß eine Veränderung dieser Mucopolysaccharide eine Störung der Funktion des Nerven auch im Kammerwinkel bewirken. Daß eine degenerative Störung bei Glaucoma chronicum simplex auftritt, zeigte Wolter 1960. Bei einer Systemerkrankung der

Mucopolysaccharide wäre zu erwarten, daß die Trophik auch anderer Nerven gestört ist. Duke-Elder 1957 weist tatsächlich auf Veränderungen des EEG bei Glaukom hin und auf histologische Veränderungen des Nervus opticus bis zum Chiasma.

5. Die Beziehung zwischen Glaukom und Innenohrschwerhörigkeit sind vielfach beobachtet worden. Ten Doesschate et al. 1954, 1955 sprechen geradezu bei der Innenohrschwerhörigkeit vom Glaukom des Innenohres (Tillé 1937, Ciurlo 1937, Cristini und Cristini 1950, Bietti 1952, Bietti und Porta 1952, Ten Doesschate 1954, 1955).

Ist eine Veränderung der Endolymphe Ursache der Hypakusie, so müßte auch eine Veränderung der Funktion des Vestibularorgans erwartet werden. Tatsächlich wird von vielen Autoren ohne Kenntnis dieses Zusammenhanges ein gleichzeitiges Auftreten von Menièreschem Syndrom und Glaukom berichtet (Kurz 1938, Godtfredsen 1949, 1950, Bottino 1951, Fontana und Cristiani 1951).

6. Eine Störung der Kollagenfaserbildung, wie sie bei primär chronischem Glaukom beschrieben wird (siehe oben), ist eine Konsequenz eines gestörten Mucopolysaccharid-Stoffwechsels.

7. Eine langdauernde Störung des Zuckerstoffwechsels müßte sich auch durch Störung des Mucopolysaccharide-Stoffwechsels im Kammerwinkel manifestieren. Hinweise dafür finden sich in den Berichten von Armstrong, Daily, Dobson, Girard 1960. Sie finden bei Diabetikern eine signifikant erhöhte Glaucomhäufigkeit im Vergleich zur normalen Bevölkerung. Ihre statistischen Untersuchungen wurden an einer Diabetesklinik durchgeführt. Eine sich auf den intraocularen Druck auswirkende Beziehung zwischen Zuckerstoffwechsel und Mucopolysacchariden des Kammerwinkels findet auch Cristian-son 1948.
8. Die hohe Konzentration von Mucopolysacchariden im Kammerwinkel läßt darauf schließen, daß sie auch dort gebildet werden (Zimmermann, Becker, Bárány, François und Mitarbeiter, Brini, Ashton, Holmberg und andere (siehe oben). Berggren 1959 hat in schönen Versuchen an Kammerwinkel-transplantaten gezeigt, daß für die Synthese der Hyaluronsäure die Trabekelendothelien zuständig sind (siehe oben). Die Klärung dieser Frage kann als experimentelle Bestätigung unserer entwicklungsgeschichtlich-morphologisch begründeten Auffassung gelten, daß die Trabekel-

endothelzellen als modifizierte Fibrozyten zu betrachten sind.

Störungen des Hyaluronsäurestoffwechsels im Kammerwinkel können in Analogie zum übrigen Bindegewebe an folgenden Stellen angreifen:

Intrazellulär: Bei der Produktion der Grundbausteine;
bei der Synthese (durch Störung des Fermentsatzes).

Extrazellulär: Bei den für die Polymerisation verantwortlichen Faktoren (Milieuveränderungen, d.h. Ionen- und pH-Verschiebungen);
beim Abbau und Abtransport der Stoffwechselendprodukte.

IV. Steuerungsmechanismen des Bindegewebes.

Für die Steuerung des Bindegewebes im Organismus, d.h. für Fibrozytenfunktion, Faserbildung und Stoffwechsel der Grundsubstanz sind neben der lokalen Stoffwechselsituation vor allem übergeordnete Faktoren verantwortlich. Dazu gehören vor allem eine ganze Reihe von Hormonen. Den Beweis hierfür erbrachten erstmalig die Versuche von Teorell 1935. Explantiertes Bindegewebe pro-

liferiert in eigentümlicher unkontrollierter Weise. Nach Reimplantation findet es wieder in den Rhythmus des Organs und des Organismus zurück. Es sei hier auch verwiesen auf die durch Zyklus und Schwangerschaft bedingten Veränderungen des Bindegewebes. und auf die täglichen Konsistenzveränderungen des Keloidgewebes, das am Abend z.B. wesentlich "härter" ist als am Morgen.

Die für den Aufbau der Hyaluronsäure entscheidenden Fermente in der Zelle sind im wesentlichen noch unbekannt. Das für die Depolymerisation der Hyaluronsäure bisher erkannte spezifische Ferment Hyaluronidase kommt im Kammerwasser nicht vor.

G. Mayer und Mitarbeiter 1956 zeigten mit Hilfe sehr empfindlicher bakteriologischer Nachweismethoden, daß weder in Iris, Cornea, Ziliarkörper noch im Kammerwasser Hyaluronidase vorhanden ist. Langley und McCulloch 1958 haben diese Ergebnisse mit viscosimetrischen Methoden bestätigt.

Von den Vitaminen spielt die Ascorbinsäure eine entscheidende Rolle. Aber auch die Vitamine A und E besitzen eine gewisse Bedeutung (Gibian 1959 u.a.). Ihre Konzentration ist im Kammerwasser um das 20-fache höher als im Plasma (siehe unten).

Die Beziehungen zwischen Hormonen und Bindegewebe sind vielfältig. Eine Bedeutung für das Bindegewebe haben vor allem die Hormone des Hypophysenvorderlappens und deren korrespondierenden peripheren

Hormonpartner.

Das Wachstumshormon (Somatotropes Hormon = STH) wurde in seiner Bedeutung für das Bindegewebe besonders von Selye erkannt und dargestellt.

Thyreotropes Hormon (TSH) fördert die Faserbildung und bewirkt eine Vermehrung der Grundsubstanz (Pearce 1949, 1950, Asboe-Hansen 1950, Junkmann 1955, Emmerich, Petzold und Rott 1958, Gibian 1959).

Die Gonadotropine bewirken teilweise eine Depolymerisierung der Hyaluronsäure (Catchpole 1950). Ihre Bedeutung für den Skelettstoffwechsel wurde von Nowakowski 1955, Zeisel 1955, Böttger 1955 u.a. dargestellt. Testosteron und Oestrogene sollen die Bildung von Grundsubstanz fördern (Zuckermann, von Wagenen und Gardiner 1938, Ludwig und Boas 1950, Duran-Reynals und Mitarbeiter 1950).

Es liegen Beobachtungen darüber vor, daß bei der Akromegalie, also einem Überangebot von Wachstums- und Thyreotropin-Hormon, eine starke Vermehrung der Metachromasie der Grundsubstanz, der Fibroblasten und Mastzellen besteht. Die Kollagenbündel sind dick und grob. Das Bindegewebe der Gefäßwände proliferiert und im Sarkolemm lagert sich metachromatische Substanz ab (Asboe-Hansen 1954).

Für den Ophthalmologen ist das Thyreotropinhormon interessant aufgrund seiner Exophthalmus auslösen-

den Wirkung durch Vermehrung des Bindegewebes in der Orbita. Adrenocorticotropes Hormon (ACTH = Corticotropin-adrenotropes Hormon), wirkt vor allem auf das Bindegewebe durch die Stimulierung der Nebennierenrinde und deren Hormonproduktion, insbesondere der Glucocorticoide (Zona fasciculata) (Flaschenträger und Lehnartz 1956, Zachariae 1954, Godtfredsen 1954).

V. Nebennierenrindenhormone und Bindegewebe.

Die Ausschüttung der Nebennierenrindenhormone wird durch das ACTH gesteuert, wie umgekehrt der Nebennierenrindenhormonspiegel im Plasma die Ausschüttung von ACTH reguliert (Rein-Schneider 1956). Wieweit daneben nervöse Regulationsmechanismen in diesen Funktionskreis eingeschaltet sind, sei hier nicht besprochen (Wir verweisen hier auf die Arbeiten von P. Hoff).

Die Hormone der Nebennierenrinde haben die Aufgabe, den Eiweiß- und Kohlehydratstoffwechsel sowie den Mineralhaushalt zu steuern. Obwohl sich die Grenzen nicht scharf ziehen lassen, spricht man von Gluco- und Mineralocorticoiden. Die ersteren dämpfen die entzündlichen Reaktionen, die letzteren wirken prophlogistisch.

a. Glucocorticoide

Starke glucocorticoide Wirkung besitzen Cortison

(17-Oxy-11-dehydrocorticosteron), Hydrocortison (17-Oxy-corticosteron) und Corticosteron. Gibt man im Versuch ausreichende Mengen von Glucocorticoiden, so kommt es zu einer Verstärkung der Glyconeogenese, vorwiegend aus Fett. Glycogen wird in Leber und Muskulatur abgelagert. Durch die starke Glykoneogenese kommt es zu einer Störung der Zuckerverwertung und damit zu einer Störung des Fettabbaues (Acidose). Rest-N und Blutzucker steigen an, Plasmaalbumine und Aminosäuren sind im Blut vermehrt. Die Glucocorticoide hemmen die Glucoseverwertung im Zellinnern, d.h., sie greifen in den intermediären Stoffwechsel der Zelle ein. Ein Überangebot von Glucocorticoiden kann die Glucoseverwertung bis zum Steroiddiabetes hemmen. Gleichzeitig besteht eine Glycosurie, da die Nierenschwelle herabgesetzt ist (Weißbecker 1958).

Die Wirkung der Glucocorticoide auf mesenchymale Strukturen ist in zahlreichen Experimenten untersucht worden.

Castor und Baker 1950 haben bei lokaler Applikation von Cortison eine Verminderung der Fibroblasten der Rattenhaut festgestellt, eine Verminderung der Grundsubstanz und eine Veränderung der kollagenen Fasern zu einer kompakten, fast homogenen Masse.

Ragan, Howes, Plotz, Meyer und Blunt 1949 zeigten,

Die Beobachtung wurde von Baker und
Vasculat-
sation, Bildung der Grundsubstanz und Faserbildung
sind gehemmt. Howes, Plotz, Blunt und Ragan 1950
zeigten an Ratten, daß die Fibroplasie in Wunden
Sie fanden unter dem Einfluß von Cortison die Fibr-
blasten des Granulationsgewebes klein und abge-
flacht. Die Zellen besitzen keine Zytoplasmaaus-
läufer, die Kollagenfaserbildung ist gestört und

Die Untersuchungen von Taubenhaus 1953 zeigen,
Da die Länge ihrer elektronenmikroskop-
ischen Einheiten unverändert ist, sie aber ver-
breitert sind, nimmt der Verfasser an, daß das
Breitwerden der Fibrillen durch eine Ver-
breiterung der Fibrillencoaktion bedingt ist.
Er vermutet, daß diese Kollagenfasern auf-
gelöst werden und sich wieder zu einer Be-
setzung der Fibrillencoaktion.

Diese Beobachtungen finden Bestätigung in den Ar-
beiten folgender Autoren: Balazs, Huggan, Lipin
und Pilsbury 1951, Horne 1951, Meyer, Tripod

Groß, Desaulles und Schar 1952.

Die Bildung saurer Mucopolysaccharide im Zellinnern und ihr Auftreten in ihrer Umgebung wird durch Cortison in der Gewebeskultur deutlich gehemmt (Mancini und Sacerdote-de-Zustig 1951).

Junkmann 1955, Schiller und Dorfman berichten von einer Hemmung des Hyaluronsäurestoffwechsels in der Rattenhaut durch Cortison und Hydrocortison.

Hartmann und Ebrecht 1954 weisen mit ihren Untersuchungen eine Abnahme von Chondroitinsulphat der Zwischenwirbelscheiben des Kaninchens unter Cortison und Hydrocortison nach. Gleiches gilt für die Hyaluronsäure in Haut und Knochen von Ratten (Sobel und Marmorston 1954).

Ragan, Howes, Plotz, Meyer, Blunt und Lattes 1950 finden, daß unter Gaben von ACTH und Cortison die Frakturheilung stark verlangsamt ist.

Als Gradmesser für die Veränderung der Zwischensubstanzen dient auch der spreading effect, d.h., die Ausbreitung von Farbstoffen im Bindegewebe, die zusammen mit Hyaluronidase eingespritzt werden. Menkin stellte 1940 fest, daß die spreading reaction durch Nebennierenrindenextrakte vermindert wird (vergleiche auch Weinstein 1940, Castor und Baker 1950, Cole, Show und Fraser 1950, Winter und Flataker 1950, Anderson, Wiesel, Hillman und

Stumpe 1951, Ceresa und Rubino 1951, Ducommun, Timiras und Dordoni 1951). Zu denselben Ergebnissen kommen mit Nebennierenrindenextrakten, Cortison und Hydrocortison bei lokaler Anwendung Opsahl 1949, Koch und Haase 1952, Zingsheim und Lange 1952, Winter und Flataker 1950, Beck und Ralli 1953, van Cauwenberge und Lecomte 1954, Hayes und Baker 1951, Mahaux 1954, Pellegrini und Sala 1952 und Orloff und Mahaux 1955.

Die Verminderung des spreading effects beruht auf einer strukturellen Veränderung der Hyaluronsäuremoleküle. Infolgedessen können sie durch Hyaluronidase nicht mehr abgebaut werden (Asboe-Hansen 1952, Gibian 1959, Bywaters 1951, Duff, Robinson und Smith 1951, Ekman, Thune und Truedsson 1953, Persson 1953, Asadi, Dougherty und Cochran 1956).

Eine Reihe von Autoren stellte fest, daß die Permeabilität von Bindegewebsmembranen durch Cortison in vivo und zum größten Teil auch in vitro stark herabgesetzt wird. Durch Gaben von DOCA wird sie dagegen verstärkt. Nach den Beobachtungen von Menkin 1940, Bonavolontá und de Berardinis 1952, Geyer und Keibel 1952, verhält sich die Kapillarpermeabilität aufgrund des Mucopolysaccharidgehaltes der perikapillären Scheide analog.

ACTH führt indirekt zu denselben Wirkungen wie Cortison. Das bestätigen Seifter 1952, Kulonen 1951 an der Synovialmembran, Birke 1953, Mahaux 1954, Carstensen und Linderholm 1952, Junkmann 1955 und Orloff und Mahaux 1954 am spreading effect. Nach längerer ACTH-Applikation tritt allerdings ein DOCA-Effekt in den Vordergrund. Daß ACTH nur über die Ausschüttung von Corticosteroiden wirksam wird, beweisen die Versuche von Bergamini 1951 und Seifter, Ehrlich, Baeder, Butt und Hauser 1953, in denen gezeigt wird, daß nach Adrenektomie die Wirkung des ACTH nicht eintritt.

Hydrocortison wirkt auf das Bindegewebe in derselben Weise wie Cortison. Allerdings scheint es in mancher Beziehung wirksamer zu sein. Das zeigte besonders Hollander 1951 in seinen Versuchen mit lokaler Applikation in Haut und Bändern. Es verhindert wie Cortison peritoneale Adhäsionen durch Hemmung der bindegewebigen Reaktionen (Zachariae 1954). Zachariae und Moltke 1954 fanden nach lokaler Applikation ein den Cortisonwirkungen entsprechendes Verschwinden der Metachromasie der Grundsubstanz. Sundblad, Egellius und Jonson 1956 zeigten, daß nach Hydrocortisonapplikation in Gelenkergüssen der Polymerisationsgrad der Hyaluronsäure zunimmt. Zu entsprechenden Ergebnissen waren vorher schon Bywaters 1951, Duff, Robinson und

Smith 1951, Ekmann, Thune und Truedsson 1953
gekommen.

Bei dem Krankheitsbild des Morbus Cushing (einem Überangebot an Corticosteroiden, vorwiegend von Glucocorticoiden) zeigen sich Veränderungen der mesenchymalen Gewebe, die den experimentell hervorgerufenen entsprechen. Das Unterhautbindegewebe zeigt eine relative Zellarmut, der Mucopolysaccharidgehalt der Grundsubstanz ist vermindert, die kollagenen, besonders die elastischen Fibrillen zeigen deutliche Veränderungen (Asboe-Hansen 1954). Die Osteoporose beim Cushingsyndrom ist sehr wahrscheinlich durch eine ungenügende Produktion der mucopolysaccharidhaltigen Matrix zu erklären (Gibian 1959). Die Gefäßwände zeigen häufig deutliche Veränderungen der bindegewebigen Anteile.

b. Mineralocorticoide

Die gegenteilige Wirkung auf die mesenchymalen Strukturen besitzen die Mineralocorticoide. Zu der Gruppe der Mineralocorticoide zählen: 11-Desoxy-Corticosteron und vor allem Aldosteron. Letzteres unterscheidet sich vom Corticosteron durch eine Aldehyd- anstatt einer Methylgruppe in Stellung 13. Unter Gabe dieser Corticoide kommt es zu einer allerdings nicht obligaten Na-Reten-

tion mit Vermehrung des interzellulären Wassers und Verlust von Kalium.

Desoxycorticosteron, meist als Acetat (DOCA) verwendet, stimuliert die Bildung des Granulationsgewebes (Taubenhaus und Amromin 1949). Ein Effekt stellt sich jedoch immer erst nach längerer Behandlung ein. Die Fibroblasten sind groß und bipolar, die Grundsubstanz erscheint merkwürdig "glasig" verändert, die vereinzelt Kollagenfasern sind verklumpt (Taubenhaus und Amromin 1949). Zu denselben Ergebnissen kommen 1951 Pirani, Stepto und Sutherland. Während Taubenhaus und Amromin das Granulationsgewebe eines Terpentinsabszesses untersuchten, machten Pirani und Mitarbeiter ihre Beobachtungen an den Bauchwunden von Meerschweinchen. Dadurch entfällt der proteolytische Einfluß der Leukozyten, die sich um den Terpentinsabszess herum ansammeln. De Brux und Boisteselin 1953 erzeugen durch Terpentinsabszesse bei Ratten und Meerschweinchen Granulationsgewebe. Unter dem Einfluß von DOCA erscheinen die Fibroblasten vermehrt, groß und unreif, mit großen sternförmigen Ausläufern, die sich vom Interstitium nur schwer abgrenzen lassen. Die kollagenen Fasern fehlen fast völlig, die reticulären Fibern sind peripher relativ häufig. Die metachromatische Grundsubstanz ist vermehrt. Sie reagiert insgesamt stark Hotchkiss-positiv. DOCA fördert die Os-

mose von Synovialmembranen und anderen Bindege-
websmembranen stark. 11-Oxy- und Hydroxycortico-
steroido unterdrücken sie. Das muß als Einwirkung
auf die Hyaluronsäure gedeutet werden. Seifter,
Baeder und Begany 1949, Seifter, Baeder und
Dervinis 1949, Seifter, Ehrich, Begany und Warren
1950, Seifter, Baeder, Begany, Rosenkranz, Jerass
Pataki und Kaufmann 1950, Seifter, Ehrich, Baeder,
Butt und Hauser 1953, Seifter 1952, Rössler 1955,
Kawase, Kuhara, Fukushima und Uchida 1955 stellen
bei Gabe von ACTH und Cortison eine Permeabilitäts-
verminderung der Bindegewebsmembranen um das
20-fache fest, während die Permeabilität durch
DOCA und Hyaluronsäure verdoppelt wird. Die Unter-
drückung der Permeabilität durch Cortison läßt
sich neutralisieren durch eine fünffache Dosis
von DOCA oder eine 10^4 -fache Dosis von Hyaluroni-
dase. Sie stellen fest, daß 11-Oxy-Hydroxycortico-
steroido die Grundsustanz so verändern, daß sie
für Hyaluronsäure unangreifbar wird. Selye kommt
zu denselben Ergebnissen. Die Kapillarpermeabili-
tät läßt sich nach den Veröffentlichungen von
Menkin 1940, Bonavolontá und de Berardinis 1952 und
Weißbecker 1958 durch Cortison und DOCA entspre-
chend beeinflussen.

c. Corticosteroide in der Ophthalmologie

Es liegen zahlreiche Berichte über die Wirkung

von Corticosteroiden auf den intraocularen Druck
vor:

Autor	Hormon	Verhalten des i.o.Druckes	Bemerkungen
Blake et al.1950	ACTH Cortison	Ø	Bei Glauco.chron.spl.
Blake et al.1950	"	-	Sek.Glauco.mit Entzündung
Dubois-Poulsen 1950	"	-	" " "
Duke-Elder 1951	"	Ø	Bei Glauco.chron.spl.
Duke-Elder 1951	"	-	Sek.Glauco.mit Entzündung
Crawford 1951	"	-	" " "
Pentini 1951	"	-	" " "
Rouher 1951	"	-	" " "
Wilson et al.1951	"	-	" " "
McLean 1951	"	+	Bei Glauco.sec.durch Iridocyclitis
McLean 1951	"	++++	Bei Uveitis
Tillett 1952	ACTH Cortison	Ø	Bei gesunden Augen
Lijó-Pavia 1953	"	+ (reversibel)	Bei intraocularer Entzündung
Laval 1953	Hydrocortison	--	Sek.Glauco.mit Entzündung
Stern 1953	Cortison	++++ (akut)	Allergietherapie
Weekers 1953	"	-	Nach durch sek.entzündl. Glaucom erhöhtem R
Colombi 1954	"	Ø	Bei Glauco.chron.spl.
François 1954/55	"	+	Intraoculare Entzündung bei allerg.-chron.Con-
François 1954/55	"	++++	junctivitis. Appld.: 3 Jahre
Laval et al.1955	"	+	Intraoculare Entzündung Appld.: 3 Jahre
Chandler 1955	Steroide	+++ (reversibel)	Allgemeinbehandlung durch verschiedene Corticosteroide
Brooser 1956	ACTH	+	Bei Kaninchen

Autor		Hormon	Verhalten des i.o. Druckes	Bemerkungen
Brooser	1956	ACTH	++	Bei Sarkoidosis d. Tränen- drüse
Gualdi et al.	1956	" Cortison	Ø	Bei Kaninchen
Becker	1956	"	+	Widerstandsanpassungs- fähigkeit eingeschränkt
Weekers	1956	"	-	Nach durch sek. entzündl. Glaukom erhöhtem R
Brooser	1956	"	-	Nach durch sek. entzündl. Glaukom erhöhtem R
Cowell	1958	ACTH Cortison	++++	Applkd.: 1 Jahr
Cowell	1958	"	++++ (akut)	Applkd.: mehrere Jahre
Pei-Fei-Lee	1958	"	Ø	Kurzfristige Applika- tion an gesunden Augen
Kosaki Nakatani, Azuma	1958 1958	DOCA "	+++--	Bei Kaninchen über 10 Wochen, bis 5 mg pro die
Linnér	1959	Prednisolon	+	Gleichzeitige Diamox- gabe bei gesunden Augen Widerstandsanpassung eingeschränkt.
Harris	1960	ACTH Cortison	++++	Neurodermie Applkd.: 7 Jahre
McGarry	1960	Steroide	++	Neurodermie

Zeichenerklärung:

Druckerhöhung: +	Druckerniedrigung: -	Keine Reaktion: --
++		
+++		Applikations- dauer: Applk
Glaukom: +++++	Druckschwankung mit Tendenz zum Anstieg +++--	

Zu den sich teilweise widersprechenden Beobachtungen über die Wirkung der applizierten Corticosteroide sei Folgendes gesagt:

1. Die Wirkung der Corticosteroide ist abhängig von den bereits bestehenden Veränderungen des Auges bei der Applikation.

Liegen zum Beispiel entzündliche Veränderungen im Auge vor, so ist zu erwarten, daß die Hyaluronsäure im Kammerwinkel analog zu der Interzellulärsubstanz bei Entzündungen ihre Diffusibilität erhöht und so der Abflußwiderstand gesenkt wird. Gibt man in dieser Phase Cortison, wird die Hyaluronsäure wieder normal polymerisiert und somit der Abflußwiderstand erhöht. Daraus resultiert eine intraoculare Drucknormalisierung.

Offenbar aber, hat Cortison bei kurzfristiger Applikation auch einen Einfluß auf die Blutkammerwasserschranke. Einige Autoren beobachteten nach experimenteller und entzündlicher Auflockerung der Blutkammerwasserschranke ihre Abdichtung durch Cortison, während die normale Fluoresceinpermeabilität normaler Augen nicht beeinflußt wurde (Nover, Berneaud et Elben 1959). Mednik und Vovsi 1958 beobachteten eine Herabsetzung auch der normalen

Blutkammerwasserpermeabilität nach ACTH und Cortisongaben. (Ebenso Cook und McDonald 1951, Cucco 1951, Huber und Böhringer 1952, Rossetti und Borio 1953, Huber 1954). Der Abflußwiderstand ist in dieser Zeit jedoch ebenfalls verändert. Seine Anpassungsfähigkeit an verändertes Minutenvolumen ist in dieser Phase gestört (Becker 1956, Linnér 1959). Die Corticoidwirkung betrifft also zunächst sowohl die Blutkammerwasserschranke als auch die Abflußbarriere, während sie sich bei längerer Dauer vorwiegend dort konzentriert, wo die meisten Mucopolysaccharide vorhanden sind, nämlich im Kammerwinkel.

2. Für die Beurteilung der Corticosteroidwirkung am Auge ist die Dauer der Behandlung von entscheidender Bedeutung. Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß bei kurzfristiger Gabe offenbar kaum eine intraoculare Druckänderung eintritt (Bárány 1956, Pei-Fei-Lee 1958). Werden die Corticosteroide jedoch lange Zeit (über Jahre) gegeben, so tritt über eine Zwischenphase, in der die Druckerhöhung reversibel ist (Chandler 1955), häufig ein Glaucom auf.
3. Sicher spielen Dosierung und Applikationsart eine Rolle; von hervorragender Bedeutung ist jedoch der Zeitfaktor.
4. Wie bei allen hormonellen Wirkungen muß man erwarten, daß auch für das Auge das Mischungsverhält-

nis von Gluco- und Mineralocorticoiden wichtig ist. Da durch ACTH beide Hormongruppen ausgeschüttet werden, ist seine Wirksamkeit möglicherweise hierin begründet.

VI. Ascorbinsäure

Für den Stoffwechsel der Hyaluronsäure des Kammerwinkels sind neben dem Endokrinium lokale Faktoren von Bedeutung. Da die Ascorbinsäure im Kammerwasser in hoher Konzentration vorliegt, und sie eine erhebliche Bedeutung für den Bindegewebsstoffwechsel hat, muß man annehmen, daß ihr im Auge eine besondere Aufgabe zukommt.

a. Im Kammerwasser

Die Ascorbinsäurekonzentration ist im Kammerwasser auffallend hoch. Die ersten Berichte davon stammen von Harris 1933 und Müller 1933. Goldmann und Buschke 1935 beobachteten, daß der hohe Ascorbinsäurespiegel des Kammerwassers in einem weiten Konzentrationsbereich den Schwankungen des Plasmas auf einem höheren Niveau folgt. Sie schließen daraus, daß die Ascorbinsäure im Kammerwasser nicht lokal synthetisiert wird, sondern durch einen aktiven Sekretionsprozeß so hoch konzentriert wird. Pierie und van Heyningen 1956 geben folgende Werte für Kaninchen, Rind und Mensch an:

	Plasma mg %	Kammerwasser mg %
Kaninchen	0,41	28,6 - 40,6
Rind	0,11 - 0,8	3 - 18
Mensch	1,75	21,4

Die Untersuchungen Beckers bestätigen diese Worte:

	K_{pl}	K_{ac}	K_{pl}/K_{ac}
Kaninchen	0,04	1,30	32,5
Meerschweinchen	0,05	0,55	11,0
Mensch	0,06	0,94	15,7

K_{ac} = Konzentration im Kammerwasser der Vorderkammer (Millimol pro kg H_2O)

K_{pl} = Konzentration im arteriellen Plasma (Millimol pro kg Wasser)

Wenn man den Serumspiegel der Ascorbinsäure im Tierversuch auf 3 mg % erhöht, steigt die Kammerwasserkonzentration auf 50 mg % an. Eine weitere intraoculare Konzentrationserhöhung ist nicht mehr möglich. Die Ascorbinsäurekonzentration ist in der Augenhinterkammer um 30 % höher als in der Vorderkammer. Das ist eine Bestätigung der Ansicht von Goldmann und Buschke, daß die Ascorbinsäure vom Ziliarkörper sezerniert wird. Bárány und Langham 1955 fanden bei 0 mg Ascorbinsäurekonzentration im Plasma eine Kammerwasserkonzentration.

von 14 mg %. Bei sehr jungen Kaninchen entspricht die Ascorbinsäurekonzentration des Kammerwassers der des Plasmas, während beim erwachsenen Tier dieser große Konzentrationsunterschied besteht. Das deutet darauf hin, daß der Sekretionsmechanismus erst postpartum ausgebildet wird (Friedenwald, Buschke und Michel 1943, Kinsey 1947).

b. Bedeutung für die Mucopolysaccharide

Cristianson 1957, 1958 beobachtete, daß unter Ascorbinsäuremangel die Hyaluronsäuremoleküle nicht mehr richtig polymerisiert werden. Er konnte nachweisen, daß ein Ultrafiltrat des Glaskörpers eine verminderte Viscosität besitzt und der Hyaluronsäuregehalt insgesamt reduziert ist. Durch Bildung einer pathologisch veränderten Hyaluronsäure, die in erhöhtem Maße Wasser anlagert, quillt der Glaskörper auf. Damit bestätigt der Verfasser die Arbeiten von Gersh und Catchpole 1949, Bunting und White 1950, Opsahl, White und Duran-Reynals 1950 und Persson 1953, Meyer 1943, 1944, Pirani und Catchpole 1951, Daubenmerkel 1951, Meyer und Rapport 1951, in denen eine gesteigerte Bildung pathologischer Mucopolysaccharide bei Ascorbinmangel beschrieben wird, erkenntlich an der Abnahme der Metachromasie bei skorbutischen Tieren. Penney und Balfour 1949 und Klemperer 1950 zeigten, daß bei Ascorbin-

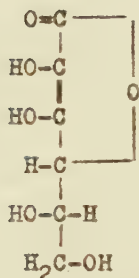
säuremangel die Mucopolysaccharidsynthese völlig eingestellt wird unter fettiger Degeneration der Fibrozyten.

Howes 1954 zeigte, daß ein Ascorbinsäuremangel ungefähr einen Cortisoneffekt hat: Es erscheinen zwar Fibroblasten im Wundgebiet und einige rudimentäre Fibrillen, aber die Fibrillen nehmen weder an Größe noch an Dichte zu. Entscheidend ist nicht ein temporärer Ascorbinsäureunterschied im Blut, sondern die tatsächliche Konzentration im Gewebe während der Wundheilung. Das klinische Krankheitsbild des Skorbut deutet auf eine Störung der Synthese der Kittsubstanzen, d.h. der Mucopolysacchariden, hin, wie sie sich z.B. in der Schädigung der Gefäß- und Kapillarwände manifestiert. So zeigten Karas und Mitarbeiter 1955 anhand histologischer Untersuchungen, daß unter Ascorbinsäuremangel die perivaskulären Scheiden wesentlich geschwächt sind. Die Ascorbinsäure ist erforderlich für die Synthese der pericapillären bindegewebigen Matrix, hat aber keine Bedeutung für die Endothelien der Gefäßwand (Wolbach, Howe 1955). Ascorbinsäure beeinflusst offenbar nicht nur die Synthese der Mucopolysaccharide in der Zelle, sondern ist auch verantwortlich für die ordnungsgemäße gegenseitige Ver-

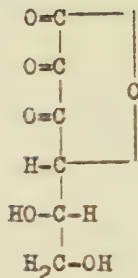
kettung der Polysaccharid- und Polypeptidketten der Mucopolysaccharide bzw. der Glycoproteide in der Art, daß sie nach deren Ausscheidung in den extrazellulären Raum für deren Streckung und fadenförmige Anordnung verantwortlich ist (Flaschen-träger und Lehnartz 1956). Die Ascorbinsäure scheint hier die Rolle eines Katalysators zu spielen, denn Versuche mit C^{14} markierter Ascorbinsäure haben gezeigt, daß diese nicht in diese Komplexe eingebaut wird, sie spielt aber nicht nur eine entscheidende Rolle bei der Synthese der Mucopolysaccharide, sondern ist auch in der Lage, ihren Polymerisationsgrad herabzusetzen. Robertson, Ropes und Bauer 1941 untersuchten diese Wirkung und kamen zu folgendem Ergebnis:

Weder Dehydroascorbinsäure noch ihr irreversibles Oxydationsprodukt, das durch Öffnung des Laktonringes entsteht, sind in der Lage, Mucin zu depolymerisieren. Wenn man der Ascorbinsäure H_2O_2 zusetzt, wird die Abbaupzeit um das 250-fache verkürzt. Ascorbinsäure alleine ist weniger aktiv. Dehydroascorbinsäure ist auch in Gegenwart von Ascorbinsäure inaktiv. Lediglich die reduzierte Form der Ascorbinsäure kann in Gegenwart von H_2O_2 Mucine spalten.

Strukturformeln der Ascorbinsäure:



L-Ascorbinsäure



Dehydro-Ascorbinsäure

H_2O_2 allein ist ebenfalls inaktiv. Die Verfasser finden bei ihren Experimenten, daß Ascorbinsäure in Gegenwart von Cu unter Bildung von H_2O_2 oxydiert wird und so die Depolymerisation in Gang kommt. Die Bildung von H_2O_2 ist unklar. Sicher ist, daß H_2O_2 vorhanden sein muß, da der Zusatz von Katalase die Bildung von H_2O_2 verhindert und damit die Depolymerisation ausbleibt. Die Verfasser beobachten die depolymerisierende Wirkung dieser Substanzen an verschiedenen Materialien: Synovialflüssigkeit, Knorpel, Kapseln verschiedener Pneumokokkentypen. Da dieses depolymerisierende Prinzip auch Polysaccharide wie Stärke, Pectin, Leinsamenschleim und anderes abbauen kann, vermuten die Autoren, daß ein Dephosphorylierungsprozeß zugrunde liegt. Eine Stütze dieser These finden sie in der Fähigkeit der Ascorbinsäure, unter anaeroben Bedingungen und in Gegenwart von H_2O_2 β -Glycerophosphat zu dephosphorylieren. Die

Mucopolysaccharide der Synovialflüssigkeit können, wie auch Thannhäuser und Mitarbeiter 1938 und Robertson und Mitarbeiter 1940 selbst feststellen konnten, durch Serumphosphatase gespalten werden. In diesem Zusammenhang ist interessant, daß unter Ascorbinsäuremangel die Phosphatasetätigkeit vermindert zu sein scheint, wie Danfili, Fell und Codicek 1945 zeigen konnten.

Da zur Bildung normaler Hyaluronsäure Ascorbinsäure erforderlich ist und die Ascorbinsäurekonzentration in der Vorderkammer besonders hoch ist, kann man annehmen, daß die Ascorbinsäure im Kammerwasser folgende Bedeutung hat:

Die L-Ascorbinsäure des Kammerwassers depolymerisiert die Hyaluronsäure, indem sie selbst oxydiert wird. Die so entstandene Dehydroascorbinsäure durchdringt die Mucopolysaccharidschicht und steht den darunterliegenden Endothelzellen zur Synthese der Hyaluronsäure zur Verfügung.

Es ist daher wichtig, daß die Ascorbinsäure in hoher Konzentration im Kammerwasser vorhanden ist, um den Kammerwinkel von Konzentrationschwankungen unabhängig zu halten.

c. Beziehungen zur Nebennierenrinde

Der Streit darüber, ob die Ascorbinsäure im Zusammenhang mit der Synthese der Nebennierenrinden-

hormone steht, kann mit einiger Sicherheit positiv entschieden werden (Sayers, Sayers und Woodbury 1948, Schaffenburg, Masson und Corcoran 1950, Beck, Browne und Macenzie 1951, Ragan 1951). Einmal spricht dafür, daß Vitamin C in der Nebennierenrinde in hoher Konzentration vorhanden ist (sie wurde dort entdeckt), zum anderen spricht entscheidend dafür, daß sie vor allem in den Mitochondrien konzentriert ist, von denen man weiß, daß sie bei der Hormonsynthese die Hauptrolle spielen.

Inkubation von Nebennierenrinde und Ascorbinsäure liefert die doppelte Menge von Corticosteron und 17-Oxycorticosteron wie bei Abwesenheit von Ascorbinsäure (Hofmann und Staudinger 1951). Hypophysektomie führt bekanntlich zur Atrophie der Nebennierenrinde. Dabei sinkt deren Ascorbinsäuregehalt stark, während die Cholesterinmenge unverändert bleibt. Der Normalzustand des Hypophysenvorderlappens ist also bedeutsam für die Aufrechterhaltung einer normalen Ascorbinsäurekonzentration in der Nebennierenrinde.

Bei Skorbut finden sich histologische Veränderungen in der Zona fasciculata. Die Anzahl der Mitosen ist erhöht, sie bleiben aber auf dem Stadium der Metaphase stehen (Wolbach und Maddock 1952). Die Zellzahl in der Rinde bleibt gleich, obwohl eine Hypertrophie der Nebennierenrinde bei Skorbut beobachtet wird (Gergely 1943).

Die Menge der Steroide sinkt gleich ab. Für die Zona glomerulosa und die dort vorwiegend gebildeten Mineralocorticoide scheint die Ascorbinsäure nicht so wichtig zu sein, denn die Ascorbinsäurekonzentration ist dort normalerweise schon gering und Veränderungen des Mineralhaushaltes bei Skorbut werden nicht beobachtet (Stephens, Pirani, Consolazio und Bell 1951, Banerjee 1943).

Gibt man ACTH, so sinkt die Ascorbinsäurekonzentration in der Nebennierenrinde und steigt im Plasma an (Sayers, Sayers, Fry, White und Long 1944, Schaffenburg, Masson und Corcoran 1950). Dieselbe Erscheinung trifft man bei allen Belastungen, von denen man annehmen kann, daß sie einen vermehrten Bedarf an Nebennierenrindenhormonen im Sinne des Stress bedingen: Kälte, Verbrennungen, Blutverlust, O_2 -Mangel, Infektion, Bestrahlung etc. Diese Beobachtung ist so sicher, daß man sie zu einer Bestimmungsmethode für ACTH ausgebaut hat (Sayers, Sayers und Woodbury 1948).

Die Ursache für die Erhöhung der Ascorbinsäurekonzentration im Plasma bei ACTH-Ausschüttung ist ein ungeklärtes Phänomen. Durch ein einfaches Konzentrationsgefälle von der Peripherie zur Nebennierenrinde ist es nicht zu verstehen. Man muß vielmehr an einen Faktor denken, der die Ascorbinsäure bei "zentralem Bedarf" in der Peri-

pherie mobilisiert. Von Lepri 1954 wird der Gedanke diskutiert, daß bei erhöhtem Bedarf der Nebennierenrinde die Ascorbinsäure aus dem Organismus dorthin zentralisiert wird. Er kommt zu dieser Ansicht aufgrund seiner Untersuchungen über die Konzentrationsänderungen der Ascorbinsäure im Kammerwasser unter dem Einfluß von bestimmten Hormonen. Er stellt fest, daß nach Gabe von ACTH der Ascorbinsäuregehalt des Kammerwassers absinkt. Bei Cortisonapplikation tritt dieser Effekt nicht ein (Lepri 1952). In diesem Zusammenhang ist die Beobachtung von Cucco und Montanari 1951 interessant, daß unter dem Einfluß von ACTH die depolymerisierende Aktivität des Kammerwassers vermindert ist.

VII. Versuchsanordnung

Gruppe I:

Nach Messung des normalen Augendruckes über einen Zeitraum von 13 Tagen wurden bei 6 Kaninchen täglich 5 mg 9a-Fluorhydrocortison in kristalliner Lösung subconjunktival und 10 ml sek. Na.-Phosphat 9% in wässriger Lösung intravenös gegeben. Vom 22. bis zum 35. Tag erfolgte keine Applikation.

Nach Anstieg des intraocularen Druckes wurden fortlaufend über 72 Stunden Druckmessungen in vierstündigem Abstand vorgenommen. Zur Kontrolle

dienten 7 normale Kaninchen.

Am 27., 28. und 29. Tage wurde die linke Vorderkammer des Versuchstieres punktiert. Hieraufhin wurden Ausproben für Kollor- und Refraktometrie genommen. Die Bestimmungen erfolgten am 30. und 31. Tag nach Entnahme mit Hilfe des Frensch-Fotometers nach Eppendorf.

Gruppe II:

7 Versuchstiere erhielten 21 Tage lang täglich 10 ml Na_2HPO_4 intravenös 25-30 mal täglicher Lösung.

Gruppe III:

Bei 2 nicht behandelten Tieren wurde der intraoculare Druck in der gewöhnlichen Versuchsanlage kontrolliert.

Der üblichen Bestimmung des intraocularen Druckes wählten wir die Tonometrie mit dem Schiøtztonometer Mod. 1924 mit dem 7,5 g Gewicht. Bei der Beobachtung der durch Tonometrie gemessenen Werte wurde man sich darüber klar sein, daß die

Werte nicht dem intraocularen Druck direkt entsprechen, sondern eine komplexe Größe darstellen, die sich aus dem intraocularen Druck und allen jenen Faktoren zusammensetzt, welche für die Verformung der Cornea von Bedeutung sind (Langehan 1925). Die Umrechnung tonometrischer Werte in mm Hg ist insbesondere im Tierversuch nicht zulässig.

(Seidel 1927, Rohrschneider und Kühle 1954).

Von großer Bedeutung für die Beziehung zwischen den ermittelten Skalenwerten und dem intraocularen Druck ist nach den Untersuchungen Friedenwalds 1954, 1955 u.a. die Skleralrigidität, die Corneakrümmung und das verdrängte Volumen. Aufgrund dieser Überlegungen und der durch Umrechnung entstehenden Ungenauigkeiten geben wir die gemessenen Werte in Schiötz-Skalenteilen an (Skt.)

Um den methodischen Messfehler möglichst gering zu halten, wurden nur Tiere in den Versuch genommen, die sich schnell an den Vorgang der Tonometrie gewöhnten und ruhig blieben. Alle leicht erregbaren Tiere wurden ausgesondert. Die ausgewählten Tiere wurden über 10 Tage an die Tonometrie gewöhnt. (Siehe auch Bárány 1946 und Rohrschneider und Kühle 1954).

Die Cornea wurde durch 2 Tropfen Corneain 1%-ig anaesthesiert.

Der mittlere Messfehler der Tonometrie bei Kaninchen wird von Bárány 1946 mit $\pm 0,2$ Skt. angegeben.

Rohrschneider und Kühle 1954 geben bei einem Tonometergewicht von 7,5 g einen mittleren Messfehler von $\pm 0,75$ Skt. an. Die Einzelmessungen von Bliedung 1923 hatten nach den Berechnungen von Rohrschneider und Kühle einen mittleren

Messfehler von $\pm 0,46$ Skt. Der hohe Wert von Rohrschneider und Kühle mag auf die von ihnen verwandte allgemeine Narkose mit BYK-M 1 und Urethan zurückzuführen sein. Berücksichtigt man, nach dem Vorschlag der wissenschaftlichen Tabellen Geigy 1953 einen methodischen Messfehler von 2 , so ergeben sich als Fehlergrenze für Blidung 2 $\pm 0,92$ Skt, Bárány 2 $\pm 0,4$ Skt, Rohrschneider und Kühle 2 $\pm 1,5$ Skt.

VIII. Versuchsergebnisse

Bei allen Tieren der Gruppe I trat nach 5-tägiger Fluorocortisol- und Na-Phosphatapplikation ein starker intraocularer Druckanstieg ein. Während die durchschnittlichen Normalwerte bei 8 Skalentellen lagen, ergaben sich nach Druckanstieg Werte zwischen 6 und 5 Skt. Bei einzelnen Tieren 5 bis 4 Skt. Nach der Punktion in der applikationsfreien Zeit stieg der Druck wieder auf die vorherige Höhe an. Nach erneuter Punktion am 33. Tage erreichte der Druck erneut ohne Medikation die ursprüngliche Höhe.

Der Druckanstieg am rechten Auge verlief gleichsinnig, war aber leicht verzögert. In der Durchschnittskurve liegen die Höchstwerte des rechten und linken Auges auf gleicher Höhe.

Nach Punktion der linken Vorderkammer tritt einen

Tag später auch am unbehandelten Auge ein starker Druckabfall ein (Vergl. Abb. 2). Während der Hormonapplikation trat am behandelten Auge eine Verminderung der Corneasensibilität auf. Die Cornea zeigte jedoch keine biomikroskopisch erkennbaren Veränderungen. Das Serumkalium war am 23. Tage bei Gruppe I viel deutlicher erniedrigt als das Kammerwasserkalium. In der applikationsfreien Zeit, am 33. Versuchstag, lag das Serumkalium wesentlich höher als im Kammerwasser. Nach erneuter Hormonapplikation zeigten die K-Werte am 43. Tage eine deutliche Konzentrationsverminderung im Serum, im Kammerwasser dagegen eine wesentlich geringere Senkung. Die Na-Werte in Serum und Kammerwasser unterschieden sich nicht wesentlich. Die Messung der Tagesdruckschwankungen über 72 Stunden ergab im wesentlichen kein unterschiedliches Verhalten zwischen Versuchs- und Normaltieren. Das Druckmaximum lag bei allen Tieren um 4 Uhr früh. Das Druckminimum der Versuchstiere lag zwischen 10 und 16 Uhr, das der Normaltiere zwischen 12 und 18 Uhr. Die Amplitude der täglichen Druckschwankungen der Versuchstiere scheint sich nicht von der der Kontrolltiere zu unterscheiden. (Vgl. Abb. 1).

Die Tiere der Gruppe II zeigten keine Reaktion des intraocularen Druckes auf die Phosphatapplikation.

Der intraoculare Druck der Kontrolltiere
(Gruppe III) lag während der gesamten Versuchs-
dauer zwischen 7 - 8 Skalenteilen.

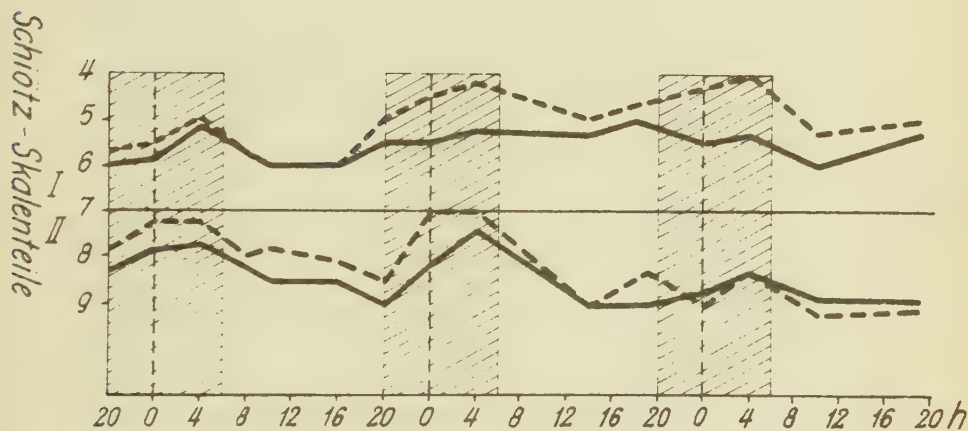


Abb. 1: Tagesschwankungen des intraocularen
Druckes nach dem 32. Versuchstag.

I. Mittelwertkurve von 3 Versuchstieren

II. Mittelwertkurve von 7 Kontrolltieren

--- linke Augen — rechte Augen

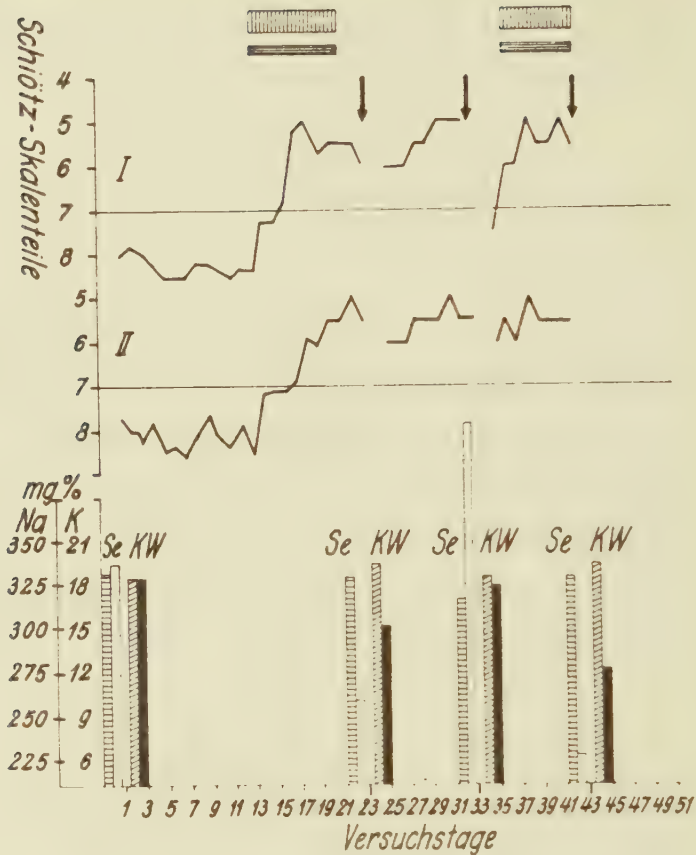


Abb. 2: Anstieg des intraocularen Druckes unter Gabe von Fluorocortisol und sek. Na-Phosphat. Unten: Reaktion des Na- und K-Spiegels auf die Corticoidapplikationen.

Zeichenerklärung: I rechte Augen, II linke Augen

- 9a-Fluorohydrocortison,
 Na-Phosphat
 Na-Konzentration im Serum,
 Na-Konzentration im Kammerwasser
 K-Konzentration im Serum,
 K-Konzentration im Kammerwasser
 Punction der Vorderkammer und Blutentnahme.

IX. Diskussion

Die Frage nach einer Wirkung der Nebennierenrindenhormone auf die Druckregulation des Auges ist bisher vielfach aufgeworfen und diskutiert worden. Die klinischen Beobachtungen über eine Beziehung zwischen Corticoidapplikation und Druckveränderungen sind zahlreich; allerdings kommen die Autoren zu verschiedenen Ansichten über den Angriffspunkt der Hormone.

Schlüssige experimentelle Untersuchungen am Menschen liegen verständlicherweise nicht vor und auch Tierexperimente wurden nur wenig durchgeführt.

Auf der Suche nach einer experimentellen Klärung dieser Frage gelang es, bei Kaninchen durch Konditionierung von Gluco- und Mineralocorticoiden mit sekundärem Natriumphosphat (Selye 1959, 1960) eine erhebliche intraoculare Drucksteigerung zu erzielen.

Versuche mit Corticosteroiden und ACTH brachten bisher beim Kaninchen widersprüchliche Ergebnisse. So konnte Brooser 1956 durch ACTH-Gaben den intraocularen Druck erhöhen, Gualdi und Tusini 1956 gelang dies jedoch nicht. Kosaki, Nakatani und Azuma 1958 konnten durch DOCA-Applikation über eine Zeit von mehr als zehn Wochen eine

Tendenz zum Anstieg des intraocularen Druckes feststellen. Die Konditionierung des als Gluco- und Mineralocorticoid wirksamen 9a-Fluorohydrocortisons durch basisches Na-Phosphat erlaubt uns die Steroidwirkung zeitlich so zu raffen, daß nach einer Applikationszeit von einer Woche bereits ein deutlicher Druckanstieg besteht. Es ist Aufgabe dieser Arbeit, die möglichen Konsequenzen dieses Befundes für die Klärung der Physiologie und Pathologie des Kammerwinkels aufzuzeigen. Das kann nur geschehen, indem man sich Klarheit darüber verschafft, daß die Veränderungen, die experimentell im Kaninchen-Kammerwinkel hervorgerufen worden sind, in analoger Weise auch im menschlichen Trabekulum ablaufen können. Der wesentlichste Unterschied zwischen menschlichem und Kaninchenkammerwinkel besteht darin, daß der kapilläre Kammerwinkelplexus des Kaninchens beim Menschen nur noch in Form des teilweise verzweigten Schlemmschen Kanals vorhanden ist (siehe oben). Der weitere Kammerwasserabfluß des Menschen entspricht in groben Zügen dem des Kaninchens (vgl. Cohan 1956, 1958, Binder 1956). Das Substrat der Reaktion auf die Hormone ist im Kaninchen wie im Menschen die bindegewebige perikapilläre Scheide, die beim Menschen in Form des Trabekelwerkes, besonders

der pore tissue und der Innenwand des Schlemmischen Kanals stärker spezialisiert erscheint als beim Kaninchen, jedoch im Prinzip die gleichen Elemente enthält wie die perikapilläre Scheide einer normalen Kapillare: Basalmembran, Bindegewebasellen und mucopolysaccharidhaltige Grundsubstanz (Stöhr, 1951, Stöhr und Müllendorf 1959).

Die Gesetzmäßigkeiten der Reaktion des Bindegewebes gelten für beide Spezies, so daß es durchaus gerechtfertigt erscheint, die sich aus den Versuchsergebnissen ergebenden Erkenntnisse auf den Menschen zu übertragen.

Die Kontrolle der Ionenkonzentration besonders im Serum erlaubt es, die intraoculare Druckerhöhung direkt auf eine Veränderung der Abflußbarriere zu beziehen. Linnér 1959 u.a. vertreten die Auffassung, daß eine steroidbedingte intraoculare Druckerhöhung auf eine vermehrte Sekretion von Kammerwasser zurückzuführen sei. Wenn das der Fall wäre, müßte der intraoculare Druck in der Zeit, in der keine Hormone wirksam sind, wieder auf Normalhöhe abfallen. Nach der Punktion der Vorderkammer erreicht er jedoch wieder das erhöhte Niveau, das sich nach der ersten und auch nach der zweiten Hormonapplikation einstellt (Vgl. Abb. 2). Eine eventuell vorhandene Depotwirkung läßt sich ausschließen, da der Kammer-

wasser- und Serum-Kaliumspiegel, der in der Zeit der Hormonapplikation (Cushingphase) erniedrigt war, in der applikationsfreien Zeit (Addisonphase) sehr stark erhöht war.

Es darf als sicher gelten, daß der Abflußwiderstand im Trabekulum lokalisiert ist (siehe oben). Eine genaue Betrachtung der Glaukomsymptomatik macht wahrscheinlich, daß die im Trabekulum ablaufenden Veränderungen, die zu einer Abflußwiderstandserhöhung führen, im Rahmen einer Erkrankung auftreten, die sich auch außerhalb des Auges manifestiert.

Das primär chronische Glaukom ist klinisch durch drei Hauptsymptome gekennzeichnet: Papillenveränderung, Gesichtsfeldverfall und intraoculare Druckerhöhung. Die Symptome lassen sich möglicherweise durch eine Störung des Mucopolysaccharidstoffwechsels der beteiligten Gewebe erklären.

Die Excavation wird im allgemeinen in Beziehung zum intraocularen Druck gesetzt. Aber schon Elschmig 1928, Loewenstein 1945, Wolff 1947, Cristini 1951 und viele andere haben darauf hingewiesen, daß gleichzeitig Obliterationen der den Nervus opticus ernährenden Gefäße und Veränderungen seiner bindegewebigen Hüllen vorliegen.

Die histologisch nachweisbaren Veränderungen reichen teilweise bis zum Chiasma und können deshalb nicht allein durch den Einfluß des hohen intraocularen Druckes bedingt sein.

Bei manchen Glaukomfällen läßt sich trotz sorgfältiger Untersuchungsmethoden (Tagesdruckkurve, Belastungsprobe und Pigmentationsmessungen) keine pathologische Veränderung feststellen. In einem Teil der Fälle ist der Abflußwiderstand erhöht. Im weiteren Verlauf steigt der Abflußwiderstand weiter an. Es entsteht ein Glaucoma chronicus simplex mit allen klinischen Symptomen. Eine Excavation besteht bei diesen Fällen bereits lange vor der intraocularen Druckerhöhung (von Hofe 1929, Bailliart 1933, Sabbadini 1949, Meyer 1950, Sobhy 1952, Sobánski und Zelawska 1954, Sobánski 1955). Auch Grant 1951, Becker und Friedenwald 1953, Nordmann und Gerhard 1957 halten diese Fälle für echtes Glaucoma chronicum simplex. Schnabel 1885, 1892, 1904, 1905, 1908 fand Reaktionen im prä- und retrolaminären Nervengewebe, die zu "Kavernen" führten und die er für die Ursachen der Excavation hielt. Seine Ansicht wird in neuerer Zeit von Radnót, 1949, Grammatico 1950, Cristini 1950, 1951 und Redslob 1957 bestätigt. Schnabel beobachtete gleichzeitig entsprechende Reaktionen in der Netzhaut. Nach diesen Beob-

achtungen ist der intraoculare Druck nicht allein die Ursache der glaukomatösen Excavation.

Ähnlich verhält es sich mit dem Gesichtsfeldverfall. Es ist bekannt, daß auch im normalen Auge ein starker Druck auf den Bulbus ein Bogen-skotom auslösen kann. Der gleiche Druck auf den Bulbus bewirkt im Frühstadium des Primärglaukoms ein wesentlich größeres Skotom (Duke-Elder 1957).

Grant, 1951, Becker und Friedenwald 1953, Magdalena-Castineira 1956 und Nordmann und Gerhard 1957 beschreiben ein Glaukom ohne Hochdruck, das durch Excavation und Gesichtsfeldausfall gekennzeichnet ist. Der Abflußwiderstand ist bei diesem normotonen Glaukom erhöht. Bei kongestiven und Sekundärglaukom kann im Gegensatz zum primär chronischen Glaukom ein erhöhter intraocularer Druck wesentlich länger bestehen, bis Veränderungen im Gesichtsfeld auftreten. Beim primär chronischen Glaukom schreitet auch oft nach druckregulierender Operation der Prozeß des Gesichtsfeldverfalls weiter fort. Diese Beobachtungen weisen darauf hin, daß die Druckerhöhung nicht allein die Ursache dieser Veränderungen sein kann.

Die intraoculare Druckerhöhung ist letztlich bedingt durch eine Erhöhung des Abflußwider-

standes über ein Maß hinaus, das durch eine Verminderung des Minutenvolumens nicht mehr kompensiert werden kann. Als Frühstadium des primär chronischen Glaukoms beschreibt Leydhecker 1956, 1957 eine Erhöhung des Abflußwiderstandes ohne Steigerung des intraocularen Druckes. Der Verfasser schließt aus seinen Beobachtungen, daß die Glaukomentwicklung durch eine Steigerung des Abflußwiderstandes eingeleitet wird, die zunächst durch Verminderung der Kammerwassersekretion ausgeglichen werden kann. Erst eine weitere Zunahme des Abflußwiderstandes überschreitet die Grenzen dieses Kompensationsmechanismus, so daß der intraoculare Druck physiologische Werte übersteigt.

Ein Hinweis dafür, daß die Veränderungen im Kammerwinkel, die den Glaukomprozess einleiten, durch eine Störung des Mucopolysaccharidstoffwechsels bedingt sind, und sich auch völlig außerhalb des Auges manifestieren können, sind außerdem die bei Glaukom häufig auftretenden Störungen des Innenohres und des Cortischen Organs. Einige Autoren sprechen bei Innenohrschwerhörigkeit geradezu vom "Glaukom des Innenohres" (Cristini und Cristini 1950, Tillé 1957, 1958, Ciurlo 1937/1938, Cristini 1958, Bietti

und Porta 1952, Ten Doesschate und Lansberg 1955). Die Veränderungen der Kammerwinkelstrukturen in der ersten Phase der Glaukomentwicklung stehen also möglicherweise im Zusammenhang mit Veränderungen, die auch an anderer Stelle des Organismus auftreten.

Unsere Experimente zeigen, daß sich eine Beeinflussung der Hyaluronsäure durch Corticosteroide auf den intraocularen Druck auswirkt. Das Ergebnis hat zwei entscheidende Konsequenzen:

Einmal unterstreicht es die Bedeutung der Hyaluronsäure für die Funktion der Abflußbarriere, zum anderen weist es die Hyaluronsäure als Endorgan einer hormonellen Regulation des Augendruckes aus.

Aufgrund ihrer physiko-chemischen Eigenschaften ist die Hyaluronsäure in idealer Weise geeignet, hormonelle und somit auch zentral-nervöse Steuerungsmechanismen auf den intraocularen Flüssigkeitswechsel zu übertragen. Durch sie wird die Regulation des intraocularen Druckes tatsächlich in einen faßbaren Zusammenhang mit dem hormonellen und nervösen Geschehen des Gesamtorganismus gebracht. Die Hyaluronsäure ist in der Lage, durch ihre Fähigkeit zwischen Gel- und Sol-

zustand zu wechseln, in Abhängigkeit von lokalen und übergeordneten Steuerungsfaktoren den Abflußwiderstand sowohl kurzfristig (Tagesrhythmus) als auch über längere Zeiträume zu verändern (erhöhter Abflußwiderstand im Alter, Weekers und Mitarbeiter 1956, Becker 1958 u.a.).

Aus dem Ergebnis der Versuche einer intraocularen Druckerhöhung nach Steroidapplikation ist zu schließen, daß die erste Phase der Kammerwinkelveränderungen bei der Glaukomentwicklung gekennzeichnet ist durch Einwirkung auf den Stoffwechsel der Hyaluronsäure. In der zweiten Phase herrscht der mechanische Reiz der erhöhten hydrostatischen Druckschwankungen auf die Trabekelzellen vor.

Daß mesenchymale Zellen auf erhöhten Druck reagieren, zeigen folgende Experimente:

Setzt man die Enden eines frakturierten Knochens während der Heilung unter Druck, so werden sie unter Bildung von Knorpelzellen vereinigt (Krompecher 1935, 1937 u.a.). Daß die Ausbildung eines Knorpelkallus tatsächlich der Druckwirkung zuzuschreiben ist, wurde 1950 von diesen und anderen Autoren nachgewiesen. Das gilt sowohl für die Embryonalentwicklung, das postembryonale Wachstum, die regenerativen Vorgänge als auch für

pathologische Prozesse. (Z.B. Knorpelüberzug des Oberbeines) wie auch bei Versuchen in vitro (Glücksmann 1942), bei denen gezeigt werden konnte, daß sich unter hydrostatischer Druckeinwirkung das Mesenchym zu Knorpel differenziert.

Setzt man undifferenzierte mesenchymale Zellen unter Zugwirkung, so entwickelt sich kollagenes Bindegewebe. Krompecher zeigt, daß sich bei frakturierten Knochen, die unter Zugwirkung gebracht werden, ein bindegewebiger Kallus bildet. Es ist bekannt, daß sich an allen zugbeanspruchten Stellen ein straffes zugfestes Bindegewebe entwickelt (Umwandlung des Muskels zur Sehne an Insertionen, Hypomochlien, Fascienbildung, Skleradifferenzierung).

Bringt man faseriges Bindegewebe unter Zugwirkung und setzt es gleichzeitig einseitigen Druck aus, so entwickelt sich Faserknorpel. Experimentell wurde dieser Befund von Krompecher 1935, 1937, Nauck und Floetz 1937 und Pauwels 1940 gesichert. Das Ligamentum calcaneonaviculare des Neugeborenen ist bandartig. Lernt das Kind laufen und stützt sich der Taluskopf auf das Band, entstehen in ihm Faserknorpel einlagerungen (Hagymási 1957). Die Fähigkeit dieser Differenzierung bleibt bis in das hohe Alter hinein erhalten. Bei pathologischen

Belastungen, z.B. bei Plattfuß, tritt dieselbe Reaktion auf.

Krompecher und Bauer 1958 ersetzten im Tierversuch die Cornea durch die vorgezogene und an gegenüberliegenden Limbus festgenante Conjunctiva um zu prüfen, inwieweit das Conjunctivagewebe in der Lage ist, sich an der neuen Stelle der funktionellen Beanspruchung anzupassen. Durch Zusammenrücken der Augenlider wurden ähnliche Druckverhältnisse geschaffen wie sie intrauterin während der Ausbildung der Cornea bestanden haben: nämlich eine Lagerung zwischen intraocularem Druck, extraocularem Begendruck und seitlicher Spannung. Die Blutversorgung der Conjunctiva bildete sich zurück. Es entstand ein der Cornea ähnliches Stroma, in dem der Stoffwechsel durch anaerobe Glycolyse vor sich ging. Es traten polymere Polysaccharide auf, die papillare Grenze des Epithels verschwand und an einigen Fällen wurde das Ersatzgewebe sogar durchsichtig.

Die Versuche dieser Art zeigen übereinstimmend, daß differenzierungspotente Zellen, vor allem mesenchymalen Ursprungs (aber auch anderes Gewebe) in der Lage sind, einem lokalen neu auftretenden biologisch wirkenden Reiz an der betreffenden Stelle durch Ausbildung von neuem Gewebe zu ant-

worten. Als ein in diesem Sinne wirksamer Reiz konnte unter anderen experimentell der intermittierend erhöhte hydrostatische Druck nachgewiesen werden (Krompecher 1935, 1937, 1958, Pauwels 1960).

Daß diese Wirkungen sich auch auf die Strukturen des Auges erstrecken, ist mit Sicherheit zu erwarten und im Embryonalstadium für die Entstehung der Sklera bekannt (Starck 1955 und andere). Der Druck, der die Differenzierung des umgebenden Mesenchyms zur Sklera bedingt, wird bei der Kugelgestalt des Auges im wesentlichen als Zug wirksam. Hinzu kommt später noch der Zug der äußeren Augenmuskulatur. Auch auf das Trabekulum wirkt physiologischerweise neben dem normalen hydrostatischen intraocularen Druck eine Zugbelastung. Da unter den Bedingungen eines Glaukoms der hydrostatische Druck und damit auch die Zugbelastung zunächst intermittierend erhöht wird, ist zu erwarten, daß die Zellen des Trabekulums wie auch die anderen Mesenchymzellen des Organismus entsprechend reagieren. Die oben beschriebenen Veränderungen der Kammerwinkelstrukturen bei Glaukom (Zellproliferation, Veränderungen der Grundsubstanz und später eine Veränderung der Faserstrukturen)

müssen deshalb in Zusammenhang gebracht werden mit der Reaktion der Trabekelzellen auf den erhöhten hydrostatischen Druck.

Es ist selbstverständlich, daß die Veränderungen des fortgeschrittenen Glaukoms nicht allein als Reaktion auf den erhöhten intraocularen Druck gedeutet werden können, da bei lang anhaltendem erhöhten Abflußwiderstand infolge der verschlechterten Stoffwechsellaage sicherlich auch degenerative Prozesse auftreten. Es erscheint jedoch wichtig, darauf hinzuweisen, daß selbst eine vorübergehende Störung der Diffusibilität der Grundsubstanz im Kammerwinkel oder eine anderweitig bedingte Abflußwiderstandserhöhung genügt, durch die resultierende Druckerhöhung das Auge in einem circulus vitiosus herauszulösen aus dem Zusammenhang der Steuerungsmechanismen und in einem sekundär auf das Auge beschränkten Prozess das Bild des Glaukoms manifest werden zu lassen. Diese Störung konnte durch Anwendung der Corticosteroide, d.h. durch einen Eingriff in den Mucopolysaccharidstoffwechsel experimentell beim Kaninchen demonstriert werden.

X. Zusammenfassung

Nach einem Überblick über die licht- und elektronenmikroskopische Struktur des Trabekelwerkes werden seine Veränderungen, die sich im Lauf des Alterns und bei Glaukom darstellen ließen, referiert. Die Funktion des Bindegewebes im Organismus und im Kammerwinkel wird verglichen.

Als übergeordnetes Steuerungssystem der Struktur und Funktion des Bindegewebes im Organismus wie im Kammerwinkel, kommt in erster Linie das Endokrinium in Frage. Dieser Zusammenhang zwischen Endokrinium und Bindegewebe des Trabekulums wurde experimentell nachgewiesen.

Durch subconjunctivale Applikation von 9a-Fluorohydrocortison und intravenöse Gabe von sek. Na-Phosphat wurde bei Kaninchen eine erhebliche intraoculare Drucksteigerung erzielt. Dieser Effekt trat bei allen Tieren in gleicher Stärke auf.

Eine Hypersekretion als Ursache einer intraocularen Druckerhöhung konnte durch Bestimmung des Kaliumspiegels in Serum und Kammerwasser in verschiedenen Versuchsphasen ausgeschlossen werden.

Aufgrund der Ergebnisse der literarischen und experimentellen Studien wird die Entwicklung des Glaucoma chronicum simplex in 3 Stadien eingeteilt:

- a.) Stoffwechselstörung der Hyaluronsäure im Kammerwinkel und überall dort, wo sie funktionell von Bedeutung ist.
- b.) Proliferative Reaktion der Bindegewebazellen des Trabekulums auf den erhöhten intra-ocularen Druck.
- c.) Degenerative Veränderungen der Trabekelstrukturen durch Verschlechterung der Stoffwechselsituation infolge der Einschränkung der Kammerwasserzirkulation.

II. Schrifttum

- Abelsdorf, G. u. Wessely, K.: Arch. Augenheilk. LXIV Suppl.
65 (1909)
- Anderson, G. E. u. Wiesel, L. L., Hillman, R. u. Stumpe, A. M.:
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 76, 825 (1951)
- Angevine, M. D.: 1st. Conf. on Connective Tissues, J. Macy
Jr. Found, S. 13 (1950)
- Arén, A. u. Skanse, B.: Acta Ophthalmol. 33, 295 (1955)
- Armstrong, J. R., Daily, R. K., Dobson, H. L. u. Girard, L.:
Amer. J. Ophth. 50, 55 (1960)
- Asadi, A. M.: Dougherty, T. F. u. Cochran, G. W.: Nature 178,
1061, (1956)
- Asayama, J.: v. Graefes Arch. Ophth. 53, 113 (1901)
- Asboe-Hansen, G.: Acta Dermato-Vener (Stockh.) 30, 221 (1950)
— : J. Invest. Dermat. 15, 25 (1950)
— u. Wersen, K.: Acta Endocrinolog. (Kbh) 8, 90 (1951)
— : Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 80, 677 (1952)
— : Conn. Tiss. in Health and Disease, Asboe-
Hansen (Kbh) E. Munksgaard (1954)
- Ascher, K.: Amer. J. Ophth. 25, 31 (1942)
— : Amer. J. Ophth. 25, 1309 (1942)
— : Amer. J. Ophth. 27, 1074 (1944)
— : Arch. Ophth. 42, 66 (1949)
- Ashton, N.: Brit. J. Ophth. 35, 291 (1951)
— : Brit. J. Ophth. 36, 265 (1952)
- Ashton u. Smith, R.: Brit. J. Ophth. 37, 577 (1953)
- Ashton N.: Glaucoma Symposium, Duke-Elder, 13 (1955)
- , Brini, A. u. Smith, R.: Brit. J. Ophth. 40, 257 (1956)
— : Glaucoma Transact. of the 4th Conf. (1959)
Ed. F. W. Newell, J. Macy, Jr. Found 89
- Astbury, W. T.: Harvey Lectures, Series 46 (1950-51)
Springfield, Ill. C. C. Thomas, Publisher
(1952)
- Baker, B. L.; Whitaker, W. L. u. Banfield, W. G.: Connective
Tissue in Health and Disease, Asboe-Hansen
S. 151 (1954)
- Baldrige, G. D., Kligman, A. M., Lipnik, J. u. Pillsbury, D. M.:
Arch. Path. 51, 593 (1951)

- Banerjee, S.: *Ann. Biochem. exp. Med. Calcutta*, III, 171 (1943)
- Banfield, W.G.: *Connective Tissue in Health and Disease*,
Asboe-Hansen, S. 151 (1954)
- Bangerter, A., Goldmann, H.: *Ophthalmologica* 102, 331 (1941)
- Bárány, E.: *Acta Ophthalmologica* 24, 113 (1946)
- u. Scotchbrook, S.: *Acta Physiol. Scand.* 30, 240 (1954)
- : *Acta Soc. Med. Upsal* 59, 260 (1954)
- u. Woodin, A.L.: *Acta Physiol. Scand.* 33, 257 (1955)
- u. Langham, M.: *Acta Physiol. Scand.* 34, 99 (1955)
- : *Glaucoma, Transact. of the 1st Conf. Ed. By*
F.W. Newell, J. Macy, Jr. Found. N.Y. (1955)
- : *Glaucoma, Symposium, Blackwell, Oxford*, S. 91
(1955)
- : *Proc. XVII. Int. Congr. Ophthal. (Montreal. N.Y.*
1954) 1955, III. 1546
- : *Acta Ophthalmologica* 34, 397 (1956)
- , Berggren, L. u. Vrabec, F.: *Brit. J. Ophthal.* 41, 25 (1957)
- : *Acta Ophth.* 146, 1935 (1957)
- Barkan, O., Boyle, S. F. u. Maisler, S.: *Amer. J. Ophth.* 19, 209
(1936)
- : *Arch. Ophthal (Chicago)* 15, 101 (1936)
- : *Amer. J. Ophth.* 21, 1099 (1938)
- : *Amer. J. Ophth.* 37, 724 (1954)
- Beck, J. C., Browne, J. S. L., Macenzie, K. R.: *Proc. 2. Clin. ACTH*
Conf. 1, 355 (1951)
- Beck, E. M., Ralli, E. P.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 83, 588
(1959)
- Becker, B. u. Friedenwald, J. S.: *A. M. A. Arch. Ophthal.* 50, 557
(1953)
- : *Glaucoma 1st Conf. J. Macy, Jr. Found* (1955)
- u. Constant, M.: *A. M. A. Arch. Ophth.* 55, 305 (1956)
- : *Amer. J. Ophth.* 46, 731 (1958)
- : (1959) zit. bei Ed. Masson & Cie. p. 313 (1961)
- Behr, C.: *Klin. Wbl. Augenheilk.* 52, 790 (1914)
- Bélanger, L. F.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 88, 150 (1955)
- : *Canad. J. Biochem. Physiol.* 32, 161 (1954)
- Benditt, E. P.; Schiller, S., Mathews, M. B. u. Dorfman, A.:
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 77, 643 (1951)

- Berenson, G.S., Lumpkin, W.M., Shipp, V.G.: *Anat. Rec.* 132, 585 (1958)
- Bergamini, A.: *Chem. Abstr.* 50, 1213 (1956)
- Berggren, L.: *Glaucoma, Transact. of the 4th. Conf. Ed. F.W. Newell, J. Macy, Jr. Found* (1959)
- u. Vrabec, F.: *Amer. J. Ophth.* 44, 200 (1957)
- Beswick, J.A.u. McCulloch, C.: *Brit. J. Ophth.* 40, 545 (1956)
- Bietti, G.B.: *Trans. Ophthal. Soc. U.K.* 72, 343 (1952)
- u. Porta C.F.: *Oto-rino-larin. Ital.* 20, 352 (1952)
ref. *Ophthal. Lit.* 6, 4069 (1952)
- Binder, R.F.u. Binder, H.F.: *A.M.A. Arch. Ophth.* 56, 10 (1956)
- Birke, G.: *Acta med. scand.* 144, 455 (1953)
- Bliedung, C.: *Arch. f. Augenheilk.* 92, 143 (1923)
- Blake, E.M.u. Fasanella, R.M.u. Wong, A.S.: *Amer. J. Ophth.* 33, 1231 (1950)
- Boas, N.F. u. Scow, R.O.: *Endocrinol.* 55, 148 (1954)
- u. Foley, J.B.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 86, 690 (1954)
- , — : *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 87, 89 (1954)
- Boles-Carenini, B.u. Cambiaggi, A.: *Amer. J. Ophthal.* 44, 395 (1957)
- Bonavolontà, A.u. De Berardinis, E.: *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* 28, 122 (1952)
- Boström, H.u. Gardell, S.: *Acta. Chem. Scand.* 7, 216 (1953)
- Böttger, H.: *Stoffwechselwirkungen der Steroidhormone*
2. Symposium. Ed.: H. Nowakowski, Springer (1955)
- Bottino, C.: *Ann. Ottal.* 77, 132 (1951)
- Brini, M.A.: *Bull. Soc. Ophth. France* 2, 256 (1956)
- : *Extrait des Annales d'Oculistique t CLXXX n°10 pp 755* (1957)
- : *Bul. Soc. Ophth. France* 8, 751 (1956)
- Brooser, G.: *Ref. Zbl. Ophth.* 69, 145 (1956)
- Bühner, F., Letterer, E.u. Roulet, F.: *Handbuch der allgemeinen Pathologie, Band VII, Teil I,*
Springer (1956)
- Bunting, H.u. White, R.F.: *Arch. Path.* 49, 590 (1950)

- Bunting, C.H. u. Bunting, H.: Arch. Path. 55, 257 (1953)
- Bürger, M.: 5. Sympos. Endokrinol. Freiburg, 97, Springer (1958)
- Bywaters, E.G.L., Halborow, E.J. u. Keetch, N.K.: Brit. Med. J. 1178 (1951)
- : Ann. Rheum. Diseases. 10190 (1951)
- Cambiaggi, A.: Boll. Soc. ital. Biol. sper. 34, 1391 (1958)
- Cambell, D.A.: Trans. Ophthal. Soc. U.K. 72, 457 (1952)
- Campani, M.: J. Pathol. 62, 563 (1950)
- Carstensen, H. u. Linderholm, H.: Acta Endocrinol. 9, 6 (1952)
- Castor, C.W.: Endocrinology (Springfield III.) 47, 234 (1950)
- Catchpole, H.R.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 52, 989 (1950)
- Ceresa, F. u. Rubino, G.F.: Arch. Sci. med. 91, 222 (1951)
- Chambers, R. u. Zweifach, B.W.: Physiol. Rev. Baltimore 27, 436 (1947)
- Chandler, P.: in Glaucoma, Transact. of the 1st. Conf. J. Macy Jr. Found 193 (1955)
- Cristiansson, J.: Acta Ophthalmologica 35, 420 (1957)
- : Acta Ophthalmologica 35, 613 (1958)
- : I. Acta Ophthalmologica, 36, 141 (1958)
II. Acta Ophthalmologica, 36, 163 (1958)
- Cristini, G. u. Cristini W.: Riv. oto-neuro-ophthal. 25, 421 (1950)
- : Atti. Soc. ottal. ital. 12, 235 (1951)
Ref. Ophthal. Lit. 4, 4035 (1950)
- Ciurio, L.: Arch. Ital. Otal. 49, 497 (1937)
Ref. Zbl. Ophthal. 40, 307 (1938)
- Cohan, B.E.: A.M.A. Arch. Ophth. 55, 792 (1956)
- : A.M.A. Arch. Ophth. 60, 110 (1958)
- Cook, C. u. McDonald, R.K.: Brit. J. Ophth. 35, 730 (1951)
- Cornman, I.: Sci. (Lancaster) Pa. 113, 37 (1951)
- Coste, F., Bourelin, W., Delabarre, F.: C.r. soc. biol. 145, 92 (1951)
- Covell, L.L.: Amer. J. Ophth. 45, 108 (1958)
- Crawford, H.E.: Amer. J. Ophth. 34, 1320 (1951)

- Cucco, G.: Ann.Ottal.77,118 (1951)
- u.Montanari, L.: Ann.d'Ocul.184,550 (1951)
- Da Gama Pinto, J.: Klin.Mbl.Augenheilk.40-I 251 (1902)
- Danielli, J.F., Fell, H.B.u.Kodicek, E.: Brit.J.Exper.
Path.26,367 (1945)
- Daubenmerkel, W.: Acta Pharmacol.Tox. (Kbh) 7,153 (1951)
- Day, T.D.: Nature 162,152 (1948)
- : J.Pathol.Bacteriol.60,150 (1952)
- Delauney, A., Fouquier, E.: C.R.soc.biol.144,56 (1950)
- Delay, J.u.Ziwar, M.: Ann.méd.psychiol.106,458 (1948)
- Desvignes, P.u.Kopiloff, M.: Presse méd.67,402 (1959)
- De Vries, W.M.: Ned.tschr.Geneesk 43,1688 (1907)
- Diaz-Dominguez, J.u.Ruiz-Barranco, F.: Arch.Soc.oftal.
hisp.-amer.15,483 (1955) ref.Ophthal.
Lit.9,2102 (1955)
- Dobyns, B. u. Steelman, S.L.: Endocrinol 52,705 (1953)
- Dvorak-Theobald, G.: Amer.J.Ophth.39,65 (1955)
- : Transact.Amer.Ophth.Soc.32,574 (1934)
- Dorfman, A.: Pharmacological.Rev.7,131 (1955)
- Dougherty, T.F.u.Schneebelli, G.L.: Proc.Soc.Exper.Biol.
Med.75,854 (1955)
- Dubois-Poulsen, A.: Bull.Soc.Ophthal.Pr.785 (1950)
- Ducommun, P.u.Mach, R.S.: Semaine hôp.Paris 26,3170 (1950)
- , Timiras, P.S.u.Dordoni, F.: Proc.Soc.Exper.Biol.Med.
76,59 (1951)
- Duff, I.V., Robinson, W.D.u.Smith, E.: J.Lab.Clin.-Med.
38,805 (1951)
- Duke-Elder, S.: Brit.J.Ophthal.35,637 (1951)
- : Amer.J.Ophth.35,1 (1952)
- : Transact.of the Ophthalm.Soc.Vol.LXVII
(1957)
- Duran-Reynals, F.: Yale J.Biol.Med.11,601 (1939)
- : Bacteriol.Rev.6,197 (1942)
- , Bunting, H.u.van Wagenen: Ann.N.Y.Acad.Sci.52,1006
(1950)

- Duran-Reynals, F.: *Connective Tissue in Health and Disease*, Ed. Asboe-Hansen (Cbh) (1954)
- Egan, J.A.: *Amer. J. Ophth.* 40, 227 (1955)
- Ekman, B., Thune, S. u. Truedsson, E.: *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 5, 175 (1953)
- Elschnig, A.: in *Handbuch der spez. path. Anat. u. Histol.* Ed. F. Henke u. O. Lubarsch, Vol. 2 II (Auge) I 873, Springer, Berlin (1928)
- : *A. v. Graefes Arch. Ophthal.* 120, 94 (1928)
- Elster, S.K.: *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 71, 15 (1949)
- , Freeman, M.E. u. Dorfman, A.: *Amer. J. Physiol.* 156, 429 (1949)
- Emmert, E.W. u. Cole, R.M.: *J. Bact.* 70, 596 (1955)
- Emmerich, R., Petzold, H. u. Rott, J.: *Chronische Krankheiten des Bindegewebes* VEB Thieme, Leipzig (1958)
- Fessler, J.H.: *Nature* 179, 426 (1957)
- Flaschenträger, L. u. Lehnartz, E.: *Physiologische Chemie Der Stoffwechsel zweiter Teil, Bandteil a* Springer (1956)
- Flocks, M.: *A. M. A. Arch. Ophth.* 56, 708 (1956)
- , Zweng, H.C.: *Amer. J. Ophth.* 44, 380 (1957)
- : *Amer. J. Ophth.* 47, 519 (1959)
- Fontana, G. u. Cristiani, M.: *Riv. oto-neuro-ophthal.* 26, 294 (1951)
- François, J.: *Annales d'Ocul.* 181, 399 (1948)
- : *Ann. d'Ocul.* 187, 805 (1954)
- , Neetens, A. u. Colette, J.M.: *Amer. J. Ophth.* 40, 491 (1955)
- : in *Glaucoma Symposium*, Blackwell, Oxford 103 (1955)
- , Rabaey, M. u. Neetens, A.: *A. M. A. Arch. Ophth.* 55, 193 (1956)
- , —, —: *A. M. A. Arch. Ophth.* 55, 488 (1956)
- , Neetens, A. u. Colette, J.M.: *Amer. J. Ophth.* 41, 651 (1956)
- u. Rabaey, M.: *Trans. Ophth. Soc. Austr.* XVI 51 (1956)
- , —, Neetens, A. u. Evens, L.: *A. M. A. Arch. Ophth.* 59, 683 (1958)
- , —, Evens, L. u. Neetens, A.: *Docum. Ophthal.* XIII 56 (1958)

- Franta, J.: Ophthalm. Sborn. 5, 75 (1930)
 ref. Zbl. Ophthalm. 25, 308 (1931)
- Friedenwald, J.S.: A.M.A. Arch. Ophthalm. 16, 65 (1936)
- , Buschke, W. u. Michel, H.O.: Arch. Ophthalm. Chicago (2) 29,
 535 (1943)
- Fruscella, R.: Minerva med. 44, 439 (1953)
- Garron, L.K., Feeney, M.L., Hogan, J., McEwen, W.K.:
 Amer. J. Ophthalm. 46, II, 27 (1958)
- , —: A.M.A. Arch. Ophthalm. 62, 966 (1959)
- : in Glaucoma, Transact. of the 4th. Conf. Ed.
 F.W. Newell, J. Macy, Jr. Found (1959)
- Gergely, J.: Vitamine und Hormone 4, 367 (1943)
- Geyer, E. u. Keibl, E.: Wien, Klin. Wschr. 64, 880 (1952)
- Gibian, J.: Mucopolysaccharide und Mucopolysaccharidasen
 Franz Deutike, Wien (1959)
- Glees, M. u. Josten, K.: Arch. Ophthalm. 156, 633 (1955)
- Glücksmann, A.: J. Anat. 76, 231 (1942)
- Godard, H.: Arch. Anat. Microscop. 46, 223 (1951)
- : Presse méd. 60, 414 (1952)
- Godfredsen, E.: Acta Otolaryng. (Stockh.) 37, 533 (1949)
- : Bull. Soc. France Ophtal. 63, 295 (1950)
- : Conn. Tissue in Health and Disease, Ed.
 Asboe-Hansen, E. Munksgaard, Cbh. (1954)
- Goldmann, H. u. Buschke, W.: Arch. f. Augenheilk. 109, 205
 (1935)
- : Ophthalmologica 111, 146 (1946)
- : Ophthalmologica 112, 343 (1946)
- : Ophthalmologica 114, 81 (1947)
- : Ophthalmologica 116, 195 (1948)
- : Ophthalmologica 120, 151 (1949)
- : Experientia 6, 110 (1950)
- : XVI. International Congress of Ophthalmology
 London (1950)
- : Ophthalmologica 119, 267 (1950)
- : Documenta Ophthalmologica V-VI 278 (1951)
- : Ann. Ocul. (Paris) 184, 1086 (1951)
- : Ophthalmologica 125, 12 (1953)
- : In Lehrbuch der Augenheilk. 2. Aufl. 372,
 S. Karger (1953)

- Grammatico, A.D.: Prensa méd.argent.37,1401 (1950)
ref.Zbl.Ophthal.54,245 (1950/51)
- Grant, W.M.: A.M.A.Arch.Ophth.46,113 (1951)
- u.Trotter, R.R.: A.M.A.Arch.Ophth.53,191 (1955)
- : in Glaucoma Transact.of the 3rd.Conf.
Ed.F.W.Newell, J.Macy, Jr.Found, N.Y.(1958)
- Graumann, W.u.Rohen, J.W.: Zschr.mikrosk.anat.Forsch.64
652 (1957)
- Gualdi, G.u.Tusini, A.: Rass.ital.Oftal.25,180 (1956)
- Hagymási, S.: Acta Morph.7,249 (1957)
- Harley, R.D.: Ophthal.ib.-amer.18,288 (1956)
ref.Zbl.Ophthal.73,28 (1958)
- Harris, J.E., Gehrsitz, L.u.Gruber, L.: Amer.J.Ophth.42,325
(1956)
- : Amer.J.Ophth.44, T.II.Nov.1957
- Harris, L.J.: Nature 132,27 (1933)
- : Amer.J.Ophth.49,351 (1960)
- Hartmann, F.u.Ebrecht, J.: Z.Rheumaforsch.13,349 (1954)
- Hass, G.u.McDonald, F.: Amer.J.Path.16,525 (1940)
- Hayes, M.A.u.Baker, B.L.: Endocrinology 49,379 (1951)
- Hechter, O.: Proc.Soc.Exper.Biol.Med.767,343 (1948)
- Henderson, T.: Glaucoma Ed.Arnold Publ.34, London (1910)
- Hirsch, C., Paulson, S., Sylvén, B., Snellman, O.: Acta ortho-
paed.scand.22,175 (1952)
- Hobbs, H.E.: Brit.J.Ophthal.34,489 (1950)
- Hofe, vom K.: Arch.Augenheilk.100/101,414 (1929)
- Hoff, F.: Klinische Probleme der vegetativen Regulation
und der Neuralpathologie, G.Thieme,
Stuttgart (1952)
- : Klinische Physiologie und Pathologie, G.Thieme,
Stuttgart (1957)
- Hoffmann, D.C.u.Duran-Reynals, F.: J.Exptl.Med.53,387
(1931)
- Hofmann, H.u.Staudinger, H.J.: Arzneim.Forsch.1,416
(1951)
- Hogan, M.J., Zimmermann, L.E.: Ophthalmic Pathology
Saunders Comp.Philadelphia, London (1962)

- Hollander, J.L.: Pull.Rheumat.Diss.2,3 (1951)
- Holmberg, Å.S.: Glaucoma Transact.of the 4th.Conf.1959
Ed.F.W.Newell, J.Macy, Jr.Pound
- Horwich, H.u.Breinlin, G.M.: A.M.A.Arch.Ophth.51,687
(1954)
- Huber, A.u.Boehringer, H.: Bull.Schweiz.Akad.med.Wiss.
8,83 (1952)
- : in Zeitfragen d.Augenheilk. W.Löhlein, Thieme
Leipzig 122 (1954)
- Huggert, A.: Acta Ophthalmologica 35,12 (1957)
- : Acta Ophthalmologica 35, 104 (1957)
- : Acta Ophthalmologica 35,1 (1957)
- u.Esklund, A.: Acta Ophth. 36,50 (1958)
- Iversen, K.: Conn.Tiss. in Health and Disease,Ed.Asboe-
Hansen E.Munksgaard, Cph. 130,(1954)
- Irvine,S.R., Bunish,R.u.Rowen,J.W.: Amer.J.Ophthal.
39/II 100 (1955)
- Jeney, A.V.u.Törö,E.: Virch.Arch.298 (1936/37)
- Jensen, C.E.: Acta Chem.scand.3,584 (1949)
- ,Koefoed,J.,Vilstrup,G.u.Vilstrup,Th.:Acta Ophthal.
33,395 (1955)
- Junkmann, K.: in Stoffwechselwirkungen der Steroidhormone
2.Symposion, Springer (1955)
- Karas, V., Dević-Pilac, D.u.Berkes: Chem.Zbl.10306 (1955)
- Kawase, D., Kuhara, A.,Fukushima, T.u.Uchida,H.:Kumamoto
Med.J.8,49 (1955) ref.Chem.Abstr.50,
8063 (1956)
- Kent, P.W.,Jowsey, J.,Steddon,L.M.,Oliver,R.u.Vaughan,J.
Biochem.J.62,471 (1956)
- Kinsey,E.u.Grant,M.: J.gen.Physiol.26,131 (1942)
- : Amer.J.Ophth.30,1262 (1947)
- u.Bárány,E.H.:Amer.J.Ophth.32,189 (1949)
- Klemperer,P.: Amer.J.Path.26,505 (1950)
- Kljačko, M.L.: Vestn.Oftal.31,3 (1952) ref.Zbl.Ophthal.
59,93 (1953)
- Koch, E.u.Haase,H.: Arzeneim.Forsch.2,462 (1952)
- Kornzweig, H.L., Feldstein,M.u.Schneider, J.: Amer.J.
Ophth.46,311 (1958)

- Kornsweig, L.: Glaucoma Transact. of the 4th. Conf. Ed.
P.W. Newell, J. Macy, Jr. Pound 203 (1959)
- Krompecher, St.: Verh. d. Anat. Ges. Jena 138 (1935)
- : Verh. d. Anat. Ges. Königsberg 229 (1937)
- : Z. mikrosk. anat. Forsch. 64, 59 (1958)
- u. Bauer, zit. nach Krompecher, St.: Z. mikrosk. anat. Forsch.
64, 59 (1958)
- Kronfeld, P.C., Garry, H. u. Smith, H.E.: Amer. J. Ophth. 25, 1163
(1942)
- Krukenberg, P.: Klin. Mbl. Augenheilk. 38, Beilagenheft
47 (1900)
- Kuhn, R. u. Leppelmann, H.J.: Liebigs Ann. Chem. 607, 202 (1957)
- Kulonen, E.: Acta Physiol. scand. 24, Suppl. 88 (1951)
- : Acta Physiol. scand. 27, 82 (1952)
- Kumanomido, M.: ref. Zbl. Ophthal. 24, 148 (1931)
- Kurz, O.: Arch. Augenheilk. 109, 108 (1938)
- Landau, J.V.: Exper. Cell. Res. 23, 538 (1961)
- Landesberg, J.: Amer. J. Ophth. 48, 81 (1959)
- Lang, J.: Morph. Jb. Leipzig 98, 387 (1957)
- Langecker, H.: in 2. Symposion der dtsh. Ges. für Endo-
krinol. Bd. Novakowski, Springer 1955
- Langenhan, F.: Handb. ges. Augenheilk. 3. Aufl. Untersuchungs-
methoden III, Bd. 271 (1925)
- Langham, M.: J. Physiol. 130, 1 (1955)
- Langley, D.A. u. McDonald, R.K.: Brit. J. Ophth. 36, 432 (1952)
- u. McCulloch, C.: Amer. J. Ophth. 45, 65 (1958)
- Laval, J.: A.M.A. Arch. Ophth. 50, 299 (1953)
- u. Collier, R.: Amer. J. Ophth. 39, 175 (1955)
- Lee-Lee: zit. nach Kühnau, J. in Kapillaren und Inter-
stitium Ed. Bartelheimer, H. u. Kuchmeister,
H. 99, G. Thieme, Stuttgart (1955)
- Lepri, G.: Rass. ital. Ottalm. 23, 346 (1954)
- Leydhecker, W.: Docum. Ophthalmologica 10, 174 (1956)
- : Klin. Mbl. Augenheilk. 130, 587 (1957)
- Lieb, W.A.: 62. Kongr. d. D.O.G. Heidelberg (1959)
- u. Stärck, N.: in Physiologie u. Pathologie d. Kammerbucht
und Glaukom. Klin. Mbl. Suppl. im Druck

- Lijó-Paviá, J.: Ref.Zbl.Ophthal.59,92 (1953)
- Linn, J.R.u.Ozment, T.L.: Amer.J.Ophthal.33,33 (1950)
- Linnér, E.: Experientia 5,451 (1949)
- , Rickenbach, G.u.Werner, H.: Acta Ophth.28,469 (1950)
- : Brit.J.Ophth.42,38 (1958)
- : A.M.A.Arch.Ophth.61,520 (1959)
- : Transact.Ophth.Soc.U.K. 79,27 (1959)
- Linzbach, A.J.: Virch.Arch.311,432 (1943)
- Long, C.N.H.: Federat.Proc. 6,461 (1947)
- Löhlein, H.: Ber.d.DOG Heidelberg 54,43 (1949)
- u.Weigelin, E.: Ber.d.DOG Heidelberg 55,170 (1949)
- Loewenstein, A.: A.M.A.Arch.Ophth. 34,220 (1945)
- Loewi, G.: J.Pathol.Bacteriol 65,381 (1953)
- Lüttgau, H.Ch.: Arch.exper.Pathol.Pharmacol.221,233 (1954)
- Ludwig, A.W.u.Boas, N.F.: Endocrinology 46,291 (1950)
- Magdalena-Castineira, J.: J.Arch.Soc.oftal.hisp.-amer. 15,599 (1955)
- Magitot, A.: Ann.Ocul.(Paris) 183,817 (1950)
- Mahaux, J.: Ann.soc.roy.sci.méd.natur.Bruxelles, 7,65 (19547)
- Mancini, R.E.u.Sacerdote-De Lustig, Y.E.: Rev.Soc.argent. biol.27,86 (1951)
- Mansour, F.A.: A.M.A. Arch.Ophth.64,125 (1960)
- Marin Enciso, E.: Proc.XVI int.Cong.Ophthal.London II 862 (1950/51)
- Masoni, A.u.Pellegrini, P.: Boll.soc.ital.biol.sper.28, 962 (1952)
- Maurer, P.H.u.Hudaack, S.S.: Arch.Biochem.-Biophys.38, 49 (1952)
- Mayer, G., Michaelson, I.C.u.Herz, N.: Brit.J.Ophth.40,53 (1956)
- McGarry, I.: A.M.A. Arch.Ophth.64,951 (1960)
- McLeen, J.M.: Trans.Amer.Ophthal.Soc.48,259 (1951)
- Mednik, G.L.u.Vovsi, B.M.: Probl.Endokr.Szémeszet.4, H.6,15 (1958)
- ref.Zbl.Ophth.(1959)

- Meier, R., Schüler, W., Desaulles, P.: *Experientia* (Basel)
6, 469 (1950)
- , Tripod, J. Gross, F., Desaulles, P. u. Schär, B.: *Bull.
Schweiz. Akad. med. Wiss.* 8, 34 (1952)
- Menkin, V.: *Amer. J. Physiol.* 129, 691 (1940)
- Merkel: *zit. bei Klemperer, P.*: *Amer. J. Path.* 26, 505 (1950)
- Meyer, A.: *Z. Vit. Forsch.* 14, 332 (1943/44)
- Meyer, K.: *Physiol. Rev.* 27, 335 (1947)
- u. Rapport, M. M.: *Sci. N. Y.* 113, 596 (1951)
- , Davidson, E. A. Linker, A. u. Hoffman Ph.: *Biochem.
Biophys. Acta* 21, 506 (1956)
- , Smith, E. M. u. Gallardo, E.: *Amer. J. Ophth.* 21, 1083 (1958)
- Moi, J.: *Acta Ophthal.* 36, 387 (1958)
- Moor, W. A. u. Shahan, P.: *Amer. J. Ophth.* 33, 43 (1950)
- Moor, D. H. u. Ruska, H.: *J. Biophysiol. u. Biol. Cytol.* 3, 457
(1957)
- Müller, H. K.: *Nature* 132, 280 (1933)
- Nauck, E. Th. u. Floetzel, E.: *Verh. d. Anat. Ges. Königsberg*
266 (1937)
- Nordmann, J. u. Gerhard, J. P.: *Bull. Soc. Ophthal. Fr.* 443
(1957)
- Nover, A., Berneaud, G., Kötz G. u. Elben, A.: *Klin. Wbl. Augen-
heilk.* 143, 195 (1959)
- Opsahl, J. C.: *Yale J. Biol. a. Med.* 21, 255 (1949)
- , White, A. u. Duran-Reynals, F.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 52,
1061 (1950)
- Orloff, S. u. Mahaux, J.: *C. r. soc. biol.* 149, 2265 (1955)
- Ourgaud, A. G., Cain, J., Bérard, P. V.: *Bull. Soc. France Ophthal.*
65, 193 (1952)
- Ovary, Z. u. Marinoni, G.: *Boll. soc. ital. biol. sper.* 27, 94
(1951)
- Passow, A.: *Arch. Augenheilk.* 103, 111 (1930)
- Pauwels, F. R.: *Z. Orthop.* 72, 62 (1940)
- : *Z. Anat. Entw. Gesch.* 121, 478 (1960)
- Pavlov, N. M.: *Vestn. Oftal.* 33, 5 (1954) *ref. Zbl. Ophth.*
63, 241 (1954/55)

- Pease, D.C.: J. Biophys. u. Biochem. Cytol. 2, 203 (1956)
- Pedler, G.: Tr. Ophth. Soc. U.K. 76, 51 (1956)
- Pei-Pei-Lee: Amer. J. Ophth. 46, 328 (1958)
- Pellegrini, U. u. Sala I.: Boll. soc. ital. biol. sper. 28, 4 (1952)
- Penney, G. R. u. Balfour, B. M.: J. Pathol. 61, 171 (1949)
- Pentini, G.: Ann. Ottal. 77, 287 (1951)
- Persson, B. H.: Acta Soc. med. Upsal 58, Suppl. 2, 1 (1953)
- Pierie, A. u. van Heyningen, R.: Biochemistry of the Eye Blackwell, Oxford (1956)
- Pirani, C. L., Stepto, R. C. u. Sutherland, K.: J. Exper. Med. 93, 217 (1950)
- u. Catchpole, H. R.: U.S.-Army, Med. Nutrit. Lab. Rep. 81 (1951)
- Porter, K. R. u. Vanamee, P.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 71, 513 (1949)
- : Trans. 2nd. Conf. of Conn. Tiss. N.Y. (1951)
- Radnót, M.: Arch. Ophthal. (Paris) 9, 454 (1949)
- Ragan, C., Howes, E. L., Floetz, C. M., Meyer, K. u. Blunt J. W.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 72, 718 (1949)
- , Howes, E. L., Floetz, C. M., Meyer, K. u. Blunt J. W., Battes, R.: Bull. N.Y. Acad. Med. 26, 251 (1950)
- Randall, J. T., Fraser, R. D. B., Jackson, S., Martin, A. V. W., u. North, A.: Nature 169, 1029 (1952)
- : Nature 174, 853 (1954)
- Redslob, E.: Ann. Oculist (Paris) 190, 261 (1957)
- Rein, H. u. Schneider, M.: Einführung in die Physiologie des Menschen, Springer-Verlag 1956, Berlin, Göttingen, Heidelberg
- Rickenbach, K. u. Werner, H.: Ophthalmologica 120, 22 (1949)
- Ries, W.: Die Therapiewoche 19/20 (1955)
- Ripley, H. S. u. Wolff, H. G.: Psychosom. Med. 12, 215 (1950)
- Robertson, W., Ropes, M. W., u. Bauer, W.: Biochem. J. 35, 903 (1941)
- Rocha E Silva: J. Pharmacol. 73, 405 (1941)
- Rochon-Duvigneaud: Arch. Ophth. (Paris) 12, 732 (1892)
- Rohen, J.: Ophthalmologica (Basel) 131, 51 (1956)
- u. Unger, H. H. Anat. Anz. 104, 287 (1957)

- Rohen, J. u. Unger, H. H.: Amer. J. Ophth. 46, 802 (1958)
 —, — : Akad. d. Wiss. u. d. Lit. 3 (1959)
 — : Ophthalmologica (Basel) 139, 1 (1960)
 Rohrschneider, W. u. Kuchle, H. J.: Ophthalmologica 128, 369
 (1954)
 Rollhäuser, H. u. Vogell, W.: Z. f. Zellforsch. 47, 53 (1957/58)
 Rones, B.: Amer. J. Ophth. 21, 239 (1938)
 — : Amer. J. Ophth. 45, 189 (1958)
 Roseman, S., Moses, F. E., Abeles, R., Ludowieg, J. u. Dorfman, A.:
 Fed. Proc. 2, 276 (1952)
 Rossetti, D. u. Borio, G.: Arch. Ottal. 57, 337, 347, 355 (1953)
 Rossi, V.: Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 6. Suppl. 1, 188
 (1950)
 Rouher, F.: Bull. Soc. Ophthal. Fr. 138 (1951)
 Ruiz-Barranco, F.: Arch. Soc. oftal. hisp.-amer. 17, 602 (1957)
 Ruska, H., Moore, D. u. Weinstock, J.: J. Biophys. u. Biochem.
 Cytol. 3, 249 (1957)
 Rustad, R. C. American Scientific 4, 204 (1961)
 Rytkölä, T.: Development of the Chamber Angle in Man
 Bibliography, Helsinki (1952)
 ref. Ophthal. Lit. 6, 39222 (1952)
 Sabbadini, D.: Atti. 37, Cong. Soc. ottal. ital. 10, 464 (1949)
 Salzmann, M.: Anatomie und Histologie des menschlichen
 Augapfels, Franz Deuticke, Leipzig, Wien
 (1912)
 Sayers, G., Sayers, M. A., Fry, E. G., White, A. u. Long, C. N. H.:
 Yale, J. Biol. Med. XVI 361 (1944)
 —, —, Liang, T. Y. u. Long, C. N. H.: Endocrinol. 38, 1 (1946)
 —, —, Woodbury, L. A.: Endocrinol. 42, 379 (1948)
 Schaffenburg, C., Masson, G. M. C. u. Corcoran, A. C.: Proc.
 Soc. Exper. Biol. Med. 74, 358 (1950)
 Scheinberg, S. R. u. Saltzstein, H. C.: Arch. Surg. 63, 413 (1951)
 Schiller, S., Mathews, M. B., Cifonelli, J. A. u. Dorfman, A.:
 J. Biochem. 218, 139 (1956)
 — u. Dorfman, A.: Endocrinol. 60, 376 (1957)
 Schiötz, H.: ref. Zbl. Ophthal. 3, 473 (1920)

- Schnabel, J.: Arch. Augenheilk. 15, 311 (1885)
— : Arch. Augenheilk. 24, 273 (1892)
— : Klin. Mbl. Augenheilk. 46/I, 600 (1904)
— : Z. Augenheilk. 14, 1 (1905)
— : Z. Augenheilk. 19, 556 (1908)
Schoenberg, M. J.: A. M. A. Arch. Ophth. 23, 76 (1940)
— : A. M. A. Arch. Ophth. 23, 91 (1940)
Schwarz, W.: Z. f. Zellforsch. u. Mikr. Anat. 38, 76 (1953)
Schweer, G. u. Südhof, H.: Arch. Ophth. 157, 85 (1955)
— : Arch. Ophth. 158, 120 (1956)
— : Klin. Mbl. Augenheilk. 129, 317 (1956)
Seelich, F.: Wien, med. Wschr. 64, 593 (1952)
Seidel, E.: Hdb. biol. Arbeitsmethod. V 6 II 969 Berlin,
Wien (1927)
Seifter, J., Baeder, D. H. u. Dervinis, A.: Proc. Soc. Exper.
Biol. Med. 72, 136 (1949)
—, — u. Begany, A. J.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 72, 277
(1949)
—, Ehrich, W. E., Begany, A. J. u. Warren, G. H.: Proc. Soc. Exper.
Biol. Med. 75, 337 (1950)
—, Baeder, D. H., Begany, A. J., Rosenkranz, G., Jerassi, C. D.,
Pataki, J. u. Kaufman, S.: Fed. Proc. 9, 314
(1950)
— : Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 8, 67 (1952)
—, Ehrich, W. E., Baeder, D. H., Butt, A. J. u. Hauser, E. A.:
Ann. N. Y. Acad. Sci. 56, 693 (1953)
Selye, H.: Textbook of Endocrinol. Montreal (1947)
— : Acta Inc. Montreal (1950)
— : The Physiology and Pharmacology of the
11-Desoxysteroids, Steroid Hormone Conf.
Mexico City, Philadelphia, Blakiston,
Son & Co. (1951)
— u. Horava, A.: 2nd. Ann. Rep. on Stress, Montreal, Acta
Inc. (1952)
—, — : 2nd. Ann. Rep. on Stress, Montreal, Acta
Inc. (1953)

- Selye, H.: Einführung in die Lehre vom Adaptations-
syndrom, G.Thieme, Stuttgart (1953)
- : Regensburger Jahrbuch für ärztl.Fortbildung
F.K.Schattauer, Verlag Stuttgart Bd.VII
(1959)
- : Elektrolyte, Stress und Herznekrose
B.Schwabe u.Co. Basel, Stuttgart (1960)
- Shetler, M.R.u.Masters, Y.F.: Proc.Soc.Exper.Biol.Med.
90,31 (1955)
- Simonelli, M.: Giorn.ital.ottalmol.5,236 (1952)
- Skanse, B.u.Sundblad, L.: Acta Physiol.Scand.6,35 (1943)
- Skelton, F.R.u.Tortier, C.: Canad.J.Med.Sci.29,100 (1951)
- Smelser, G.K.u.Ozanics, V.: Amer.J.Ophth.38,II,107 (1954)
- Sobánsky, J.u.Zelawska, H.: Ref.Ophthal.Lit.8,4846 (1954)
ref.Zbl.Ophthal.68,137 (1956)
- Sobel, A.E.: Ann.N.Y.Acad.Sci.60,713 (1955)
- u.Marmorston, G.: Endocrinol.55,21 (1954)
- ,—u.Moore, F.J.: Proc.Soc.Exper.Biol.Med.87,346 (1954)
- Sobhy, M.: Bull.Ophthal.Soc.Egypt.43,55 (1952)
ref.Zbl.Ophthal.63,51 (1954/55)
- Sondermann, R.: v.Graefes Arch.Ophth.124,521 (1930)
- : A.M.A. Arch.Ophth.62,882 (1958)
- Speakman, J.: Brit.J.Ophth.43,129 (1959)
- : Brit.J.Ophth.43,139 (1959)
- : Brit.J.Ophth.44,513 (1960)
- : Canad.Med.Ass.J.84,1060 (1961)
- Starck, D.: Embryologie, Thieme, Stuttgart (1955)
- Stärk, N.: Diss.Frankfurt (1961)
- Stepanik, J.: Amer.J.Ophth.37,919 (1954)
- : Klin.Mbl.Augenheilk.127,40 (1955)
- Stepito, R.C.u.Pirani, C.L., Consolazio, C.F.u.Bell, J.H.:
Endocrinol.49,755 (1951)
- Stern, J.J.: Amer.J.Ophth.36,389 (1953)
- Stieve, R.: Z.Mikro-Anat.Forsch.55,3 (1949)
- Stöhr, Ph.J.: Lehrbuch der Histologie, Springer, Berlin
(1951)
- v.Möllendorff, W.u.Goertteler, K.: Lehrbuch der Histo-
logie, Fischer, Jena (1959)

- Sundblad, L., Egelius, N., Jonsson, E.: Acta med. Scand.
(Stockholm) 154, Suppl 312, 424 (1956)
- Suzuki, T. u. Sakakura, K.: Mie. Med. J. 3, 197 (1953)
ref. Chem Abstr. 48, 13766 (1954)
- Sykes, C. S.: Ref. Zbl. Ophthal. 53, 60 (1950)
- Sylvén, B.: J. Bone Joint Surg. 29, 745 u. 29, 973 (1947)
— : J. Bone Joint Surg. 30, 158 (1948)
— : Acta orthopaed. Scand. 20, 275 (1951)
- Taubenhaus, M. u. Amromin, G. D.: Endocrinol. 44, 359 (1949)
— : Ann. N. Y. Acad. Sci. 56, 666 (1953)
- Ten Doesschate, J. u. Lansberg, M. P.: Bull. Soc. belg.
Ophthal. 107, 205 (1954)
—, —: Ophthalmologica 130, 66 (1955)
- Teng, C. C., Paton, R. T. u. Katzin, H. M.: Amer. J. Ophth. 40, 619
(1955)
- , Katzin, H. M. u. Chi, H. H.: Amer. J. Ophth. 43, 193 (1957)
—, Chi, H. H. u. Katzin, H. M.: Amer. J. Ophth. 50, 365 (1958)
- Teorell, T.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 33, 432 (1935)
- Thannhauser, S. J. Reichel, M., Grattau, F. J.: Biochem. J.
32, 1163 (1938)
- Theobald, G. D., Kirk, H. Q.: Amer. J. Ophth. 41, 11 (1956)
- Thiel, R.: Bücherei des Augenarztes 21. Beiheft, Klin.
Mbl. Augenheilk. (1952)
- Thomassen, T., Perkins, E. S., Dobree, J. H.: Brit. J. Ophthal.
34, 221 (1950)
- Tillé, H.: Rev. Oto-neuro-ophthal. 15, 577 (1937)
- Tillett, C. W.: Amer. J. Ophth. 35, 659 (1952)
- Topper, V. J. u. Lipton, M. M.: Fed. Proc. 2, 299 (1952)
- Torres, Lucena, de M.: Arch. Soc. Ophthal. hisp.-amer.
8, 533 (1948)
- Troncoso, M. U.: Amer. J. Ophthal. 19, 481 (1936)
— : Amer. J. Ophthal. 25, 1153 (1942)
— : A Treatise on Gonioscopy, A. Davis Comp.
Philadelphia (1947)
- Unger, H. H.: Klin. Mbl. Augenheilk. 131, 385 (1957)
— : v. Graefes Arch. f. Ophthalmologie 158, 509 (1957)
— u. Rohen, J.: Anat. Anz. 105, 93 (1958)

- Unger, H. H. u. Rohen, J.: Amer. J. Ophthal. 46, 802 (1958)
—, —: Amer. J. Ophthal. 50, 37 (1960)
Vail, D.: Year Book of Ophthalmologie, Chicago, Year Book
288 (1958)
Von Cauwenberge, H. u. Lecomte, J.: Ann. d'Endocrinol. 15,
373 (1954)
Vassilopoulos, B.: Bull. Soc. helen. ophtal. 20, 15 (1952)
ref. Ophthal. Lit. 6, 4673 (1952)
Verhoeff, F. H.: Arch. Ophth. 54, 20 (1928)
Virchow, H.: Graefe-Saemisch-Hdb. d. ges. Augenheilk.
W. Engelmann, Leipzig (1910)
Vrabec, P.: Brit. J. Ophth. 41, 20 (1957)
— : Amer. J. Ophth. 44, 7 (1957)
Wassermann, F.: Ergebnisse der Anatomie u. Entwicklungs-
geschichte 35, 240 (1956)
Watzka, M.: Hdb. d. mikroskop. Anat. d. Menschen, v. Möllen-
dorff u. Bargmann, Suppl. zu VII/1 Springer
Heidelberg (1957)
Weekers, R., Delmarcelle, Y., Prijot, E.: Ann. d'Ocul. (Paris)
186, 876 (1953)
—, Watillon, M., de Rudder, J.: Brit. J. Ophth. 40, 225 (1956)
Weinstein, L.: Yale Biol. J. Med. 12, 549 (1940)
Weinstein, P.: Ophthalmologica 127, 164 (1954)
Weissbecker, L.: Regensburger Jahrbuch f. ärztl. Fortbild.
Bd. 7, Schattauer Stuttgart 24 (1958)
Watson, E. M. u. Pearce, R. H.: Amer. J. Clin. Path. 19, 452 (1949)
Wilson, E. u. Swift, S. H.: Ref. Ophthal. Lit. 5, 4807 (1951)
Winter, C. A. u. Flataker, L.: Fed. Proc. 9, 137 (1950)
Wöhler, P. u. Chiassi, K.: Arch. Exper. Path. Pharmak. 230,
161 (1957)
Wohlbach, S. B. u. Howe, P. R.: Arch. Path. 1, 1 (1926)
— : Amer. J. Path. 9, Suppl. 689 (1933)
— u. Bessey, O. A.: Physiol. Rev. 22, 233 (1942)
— u. Maddock, C. L.: A. M. A. Arch. Path. 53, 54 (1952)
Wolff, E.: Trans. Ophthal. Soc. U. K. 67, 1 (1957)
Wolter, R.: A. M. A. Arch. Ophth. 61, 928 (1959)
— : Amer. J. Ophth. 49, 1089 (1960)

- Woods, A.C.: Trans.Ophthal.Soc.U.K. 72, 171 (1952)
- Zachariae, L.: Conn.Tissue in Health and Disease,
Ed.Asboe-Hansen, Munksgaard Cbh.(1954)
- u.Moltke, E.: Acta Endocrinol.(1954)
- Zeisel, H.: in Stoffwechselwirkungen der Steroidhormone
2.Symp.Ed.H.Novakowski, Springer (1955)
- Zima, V.u.Aguggini, G.: Arch.int.Pharmacodyn. 122, 67
(1959)
- Zimmermann, L.E.: Amer.J.Ophth. 44, 1 (1957)
- : Amer.J.Ophth. 45, 299 (1958)
- : Trans.Amer.Acad.Ophth. 62, 697 (1958)
- : Symp.on Glaucoma Clark, Ed. Mosby et Co.
St.Louis 75 (1959)
- Zingsheim, H.u.Lange, R.: Hautarzt 3, 370 (1952)
- Zuckermann, S., v.Wagenen, G.u.Gardiner, R.H.: Proc.Zool.
Soc.Lond. 108, 385 (1938)
- Zweifach, B.W.: Trans.5th.Conf.on Conn.Tiss.J.Macy,
Jr.Found 38 (1954)

Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel "Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Corticosteroiden auf den Kammerwinkel des Kaninchenauges" in der Universitäts-Augenklinik unter Leitung von Herrn Priv.-Doz. Dr. W. A. Lieb ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in - und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wurde nicht veröffentlicht.

Oberursel, den 20.2.1963

Wolfgang Bock

Lebenslauf

Am 2.März 1937 wurde ich als Sohn des Mittelschulrektors Gustav Beck und seiner Ehefrau Maria Beck, geb.Hohle, in Königszeit in Schlesien geboren.

In Breslau, Bayern und Hessen besuchte ich verschiedene Volksschulen, das Städtische Realgymnasium für Jungen in Marburg und das Realgymnasium Oberursel i.Ts. Am 2.März 1957 legte ich in Oberursel die Reifeprüfung ab.

Im Sommersemester 1957 begann ich mein Medizin - studium in Frankfurt an der Johann Wolfgang Goethe - Universität. Hier bestand ich nach fünf Semestern das ärztliche Vorexamen am 21.September 1959.

Danach studierte ich in Marburg und Frankfurt und legte im Wintersemester 1962/63 hier das medizinische Staatsexamen ab.

Oberursel, den 10.2.1963

Werner Beck

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer:

Prof. Bock

" de Rudder
" Felix
" Geissendörfer
" Güntz
" Herzberg
" Hoff
" Holtz
" Huber
" Kahlau

Prof. Martin

" Mittermaier
" Ortman
" Rotter
" Schwaiger
" Schwenzer
" Siegert
" Starck
" Thiel
" Wezler
" Weisse
" Zutt

Herrn Professor Dr. R. T h i e l danke ich
für die Möglichkeit, die Dissertation in
den Laboratorien seiner Klinik ausführen
zu können.

Besonderer Dank gebührt meinem Doktorvater,
Herrn Priv. Doz. Dr. W. A. L i e b für die
Anregung zu dieser Arbeit und die herzliche
und stets bereitwillig gewährte Unterstützung.

Fräulein A. Oelze und Herrn E. Walter sei an
dieser Stelle für ihre zuverlässige technische
Mitarbeit herzlich gedankt.

Herrn K. Weil danke ich für die Anfertigung
der graphischen Darstellungen.

Der Firma Schering AG, insbesondere Herrn
Dr. Rudolf, sei für die freundliche Überlassung
der Hormonpräparate gedankt.

